

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : C07D 521/00, A61K 31/38, 31/425, 31/445, 31/415, C07D 417/12, 277/04, 409/12, 211/70, 333/70, 277/06, 307/68, 233/78, 277/14, 207/16</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 98/58934</b>  (43) Date de publication internationale: 30 décembre 1998 (30.12.98)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01250 (22) Date de dépôt international: 15 juin 1998 (15.06.98)  (30) Données relatives à la priorité: 97/07701 20 juin 1997 (20.06.97) FR  (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).  (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): AUVIN, Serge [FR/FR]; Résidence le Boqueteau, Bâtiment Les Merisiers, F-91240 Saint-Michel-sur-Orge (FR). HARNETT, Jeremiah [IE/FR]; 32, allée de la Bergerie, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). BIGG, Dennis [FR/FR]; 8, rue Neuve, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). CHABRIER DE LASSAUNIERE, Pierre-Etienne [FR/FR]; 134, quai Louis Blériot, F-75016 Paris (FR).</p>		<p>(74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Société de Conseils Ad- ministratifs et Financiers (S.C.A.F.), Service Brevets et Mar- ques, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).  (81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reques.</i></p>
<p>(54) Title: NOVEL 2-(IMINOMETHYL)AMINO-PHENYL DERIVATIVES, PREPARATION, APPLICATION AS MEDICINES AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME (54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DU 2-(IMINOMETHYL)AMINO-PHENYLE, LEUR PREPARATION, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT (57) Abstract The invention concerns novel 2-(iminomethyl)amino-phenyl derivatives, their preparation, their application as medicines and compositions containing them. (57) Abrégé L'invention a pour objet des nouveaux dérivés du 2-(iminométhyl)amino-phényle, leurs méthodes de préparation, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les contenant.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Nouveaux dérivés du 2-(iminométhyl)amino-phényle,  
leur préparation, leur application à titre de médicaments  
et les compositions pharmaceutiques les contenant

La présente invention a pour objet des nouveaux dérivés du 2-(iminométhyl)amino-phényle présentant une activité inhibitrice des enzymes NO-synthases produisant le monoxyde d'azote NO et / ou une activité piègeuse des formes réactives de l'oxygène (ROS pour "*reactive oxygen species*"). L'invention concerne les dérivés correspondant à la formule générale (I) définie ci-après, leurs méthodes de préparation, les préparations pharmaceutiques les contenant et leur utilisation à des fins thérapeutiques, en particulier leur utilisation en tant qu'inhibiteur des NO-synthases et piègeur de formes réactives de l'oxygène de manière sélective ou non.

Compte tenu du rôle potentiel du NO et des ROS en physiopathologie, les nouveaux dérivés décrits répondant à la formule générale (I) peuvent produire des effets bénéfiques ou favorables dans le traitement de pathologies où ces espèces chimiques sont impliquées. Notamment :

- troubles cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires comprenant par exemple l'athérosclérose, la migraine, l'hypertension artérielle, le choc septique, les infarctus cardiaques ou cérébraux d'origine ischémique ou hémorragiques, les ischémies et les thromboses.
- troubles du système nerveux central ou périphérique comme par exemple les maladies neurodégénératives où l'on peut notamment citer les infarctus cérébraux, l'hémorragie sub arachnoïde, le vieillissement, les démences séniles, y compris la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la maladie de Parkinson, la maladie de Creutzfeld Jacob et les maladies à prions, la sclérose latérale amyotrophique mais aussi la douleur, les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'addiction aux opiacées, à l'alcool et aux substances induisant une accoutumance, les troubles de l'érection et de la reproduction, les désordres cognitifs, les encéphalopathies, les encéphalopathies d'origine virale ou toxique.
- troubles du muscle squelettique et des jonctions neuromusculaires (myopathie, myosite) ainsi que les maladies cutanées.

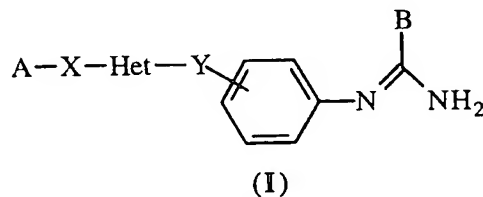
- les maladies prolifératives et inflammatoires comme par exemple l'athérosclérose, l'hypertension pulmonaire, la détresse respiratoire la glomérulonéphrite, l'hypertension portale, le psoriasis, l'arthrose et l'arthrite rhumatoïde, les fibroses, les amyloïdoses, les inflammations du système gastro-intestinal (colite, maladie de Crohn) ou du système pulmonaire et des voies aériennes (asthme, sinusites, rhinites).
- les transplantations d'organes.
- les maladies auto-immunes et virales comme par exemple le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète, la sclérose en plaques.
- 10 ◦ le cancer.
- les maladies neurologiques associées à des intoxications (empoisonnement au Cadmium, inhalation de n-hexane, pesticide, herbicide), à des traitements (radiothérapie) ou à des désordres d'origine génétique (maladie de Wilson).
- 15 ◦ toutes les pathologies caractérisées par une production excessive ou un dysfonctionnement de NO et/ou des ROS.

Dans l'ensemble de ces pathologies, il existe des évidences expérimentales démontrant l'implication du NO ou des ROS (*J. Med. Chem.* (1995) **38**, 4343-4362 ; *Free Radic. Biol. Med.* (1996) **20**, 675-705 ; *The Neuroscientist* (1997) **3**, 327-333).

- 20 Par ailleurs les inventeurs ont déjà décrit dans des brevets antérieurs des inhibiteurs de NO Synthases et leur utilisation (brevets US 5,081,148 ; US 5,360,925) et plus récemment l'association de ces inhibiteurs avec des produits possédant des propriétés antioxydantes ou antiradicalaires (demande de brevet non publiée).

25 La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de 2-(iminométhyl)amino-phényle, leur préparation et leur application en thérapeutique.

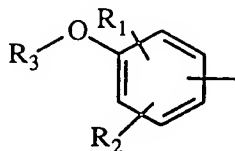
Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I) :





dans laquelle :

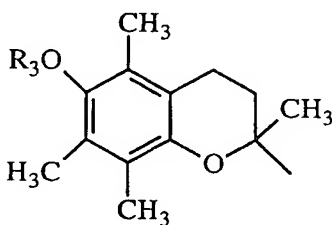
A est un atome d'hydrogène ou de préférence un aromatique correspondant aux structures :



dans laquelle :

- 5 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical -COR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> représentant un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 10

ou



- B représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, phényle, pyridinyle ou un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et plus particulièrement : thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, dont les carbones sont éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyl ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un halogène;
- 15

X représente -CO-N(R<sub>3</sub>)-X'-, -NH-CO-X'-, -CH=, -CO- ou une liaison, X' représentant -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- avec n entier de 0 à 6 ;

- 20 Y représente -Y'-, -CO-NH-Y', -Y'-NH-CO-, -CO-Y'-, -Y'-CO-, -N(R<sub>3</sub>)-Y'-, -Y'-N(R<sub>3</sub>)-, Y'-CH<sub>2</sub>-N(R<sub>3</sub>)-CO-, -O-Y'-, -Y'-O-, -S-Y'-, -Y'-S-, -Y'-O-Y'-, -Y'-N(R<sub>3</sub>)-Y'- ou une liaison, Y' représentant -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- avec n entier de 0 à 6 ;

Het représente un hétérocycle comportant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, N, S pouvant être substitués par un ou plusieurs substituants  $X'-OR_3$ ,  $X'-NR_3$ ,  $X'-S-R_3$  et tel que par exemple :

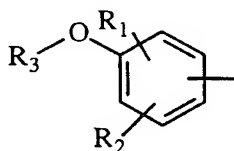
5 oxétane, pyrrole, pyrrolidine, furanne, tétrahydrofuranne, thiophène, tétrahydrothiophène, sulfolane, imidazole, imidazoline, dihydroimidazole-2-one, dihydroimidazole-2-thione, oxazole, isoxazole, oxazoline, isoxazoline, oxazolidine, oxazolidinone, thiazole, thiazoline, thiazolidine, thiazolidinone, hydantoïne, 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,1-dioxyde-1,2,5-thiadiazolidine, 1,2,4-triazole-3-one, tétrazole, tétrahydropyridine, azétidine,  
10 à l'exception des hétérocycles suivants : pipérazines, homopipérazines, 4-aminopipéridine ;

étant entendu que lorsque A représente un atome d'hydrogène, Het ne représente pas un radical pipéridine, pyrrolidine ou morpholine.

15 Les composés de formule générale (I) comportant un ou plusieurs centres asymétriques présentent des formes isomères. Les racémiques et les énantiomères de ces composés font également partie de cette invention. De même, les composés de l'invention peuvent aussi exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides.

20 L'invention concerne plus particulièrement des composés de formule générale (I) pour lesquels :

A est un atome d'hydrogène ou de préférence un aromatique correspondant à la structure :



dans laquelle :

25 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone;

30 B représente un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et plus particulièrement : thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, dont les carbones sont éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes

choisis parmi un alkyl ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un halogène;

X représente  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{X}'-$ ,  $-\text{CH}=-$ ,  $-\text{CO}-$  ou une liaison,

X' représentant  $-(\text{CH}_2)_n-$  avec n entier de 0 à 6 ;

- 5 Y représente  $-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{NH}-\text{CO}-$ ,  $-\text{Y}'-\text{CO}-$ ,  $-\text{Y}'-\text{O}-$ ,  $-\text{Y}'-\text{O}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$  ou une liaison, Y' représentant  $-(\text{CH}_2)_n-$  avec n entier de 0 à 6 ;

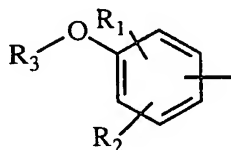
Het représente un hétérocycle comportant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, N, S pouvant être substitués par un ou plusieurs substituants  $\text{X}'-\text{OR}_3$ ,  $\text{X}'-\text{NR}_3$ ,  $\text{X}'-\text{S}-\text{R}_3$  et tel que par exemple :

- 10 oxétane, pyrrole, pyrrolidine, furanne, tétrahydrofuranne, thiophène, tétrahydrothiophène, sulfolane, imidazole, imidazoline, dihydroimidazole-2-one, dihydroimidazole-2-thione, oxazole, isoxazole, oxazoline, isoxazoline, oxazolidine, oxazolidinone, thiazole, thiazoline, thiazolidine, thiazolidinone, hydantoïne, 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,1-dioxyde-  
15 1,2,5-thiadiazolidine, 1,2,4-triazole-3-one, tétrazole, tétrahydropyridine, azétidine, à l'exception des hétérocycles suivants : pipérazines, homopipérazines, 4-aminopipéridine ;

étant entendu que lorsque A représente un atome d'hydrogène, Het ne représente pas un radical pipéridine, pyrrolidine ou morpholine.

- 20 L'invention concerne tout particulièrement des composés de formule générale (I) pour lesquels :

A est un atome d'hydrogène ou de préférence un aromatique correspondant à la structure :



dans laquelle :

- 25  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  représentent, indépendamment un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,  
 $\text{R}_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone;

B représente un cycle thiophène, dont les carbones sont éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyl ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un halogène;

- 5 X représente  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{X}'-$ ,  $-\text{CH}=-$ ,  $-\text{CO}-$  ou une liaison,  
X' représentant  $-(\text{CH}_2)_n-$  avec n entier de 0 à 6 ;

Y représente  $-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{NH}-\text{CO}-$ ,  $-\text{Y}'-\text{CO}-$ ,  $-\text{Y}'-\text{O}-$ ,  $-\text{Y}'-\text{O}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$  ou une liaison, Y' représentant  $-(\text{CH}_2)_n-$  avec n entier de 0 à 6 ;

- Het représente un hétérocycle comportant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O,  
10 N, S pouvant être substitués par un ou plusieurs substituants  $\text{X}'-\text{OR}_3$ ,  $\text{X}'-\text{NR}_3$ ,  $\text{X}'-\text{S}-\text{R}_3$  et tel que par exemple :

- oxétane, pyrrole, pyrrolidine, furanne, tétrahydrofuranne, thiophène,  
tétrahydrothiophène, sulfolane, imidazole, imidazoline, dihydroimidazole-2-one,  
dihydroimidazole-2-thione, oxazole, isoxazole, oxazoline, isoxazoline,  
15 oxazolidine, oxazolidinone, thiazole, thiazoline, thiazolidine, thiazolidinone,  
hydantoïne, 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,1-dioxyde-  
1,2,5-thiadiazolidine, 1,2,4-triazole-3-one, tétrazole, tétrahydropyridine, azétidine,  
à l'exception des hétérocycles suivants : pipérazines, homopipérazines,  
4-aminopipéridine ;

- 20 étant entendu que lorsque A représente un atome d'hydrogène, Het ne représente pas un radical pipéridine, pyrrolidine ou morpholine.

L'invention concerne de préférence les composés suivants :

- iodhydrate de N-[4-(1H-imidazol-1-yl)phényl]-2-thiophénecarboximidamide ;
- N-[4-(3-thiazolidinylméthyl)phényl]-2-thiophénecarboximidamide ;
- 25 - fumarate de N-[4-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)phényl]-2-thiophénecarboximidamide ;
- chlorhydrate de N-[4-(1H-imidazol-1-yl méthyl)phényl]-2-thiophénecarboximidamide ;
- N-[4-{2-(3-thiazolidinyl)éthyl}phényl]-2-thiophénecarboximidamide ;
- 30 - iodhydrate de N-{4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]phényl}-2-thiophénecarboximidamide ;

- fumarate de N-{4-[2-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)éthyl]phényl}-2-thiophèncarboximidamide ;
- N-[4-(3-thiazolidinylcarbonylméthyl)phényl]-2-thiophèncarboximidamide ;
- fumarate du N-(4-{[2-thiazolidinyl]carbonylaminométhyl}phényl)-2-thiophèncarboximidamide ;
- 5 - iodhydrate de N-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-5-[4-{imino(2-thiényl)-méthylamino}phényl]-2-furanne carboxamide ;
- chlorhydrate de 3-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-1-[4-{imino(2-thiényl)-méthylamino}phényl]-2,5-imidazolidinedione ;
- 10 - chlorhydrate de 2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-3-[4-{imino(2-thiényl)-méthylamino}phényl]-4-thiazolidinone ;
- fumarate de 5-[(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)méthylène]-1-méthyl-3-[4-{imino(2-thiényl)méthylamino}phényl]-2,4-imidazolidinedione ;
- chlorhydrate de 2-(S)-4-(S)-N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]-4-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}-prolinamide ;
- 15 - chlorhydrate de 5,6-dihydro-N-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-1-(2H)-pyridine carboxamide ;
- fumarate de N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-2-(R,S)-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-4-(R)-thiazolidine carboxamide ;
- 20 - iodhydrate de N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-2-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-4-thiazolecarboxamide
- dichlorhydrate de N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-(S)-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}-pyrrolidine-2-(R)-carboxamide
- chlorhydrate de 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-4-(S)-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]-phénoxy}-pyrrolidine-2-(S)- carboxylate de méthyle
- 25 - chlorhydrate de 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-3-(S)-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}-pyrrolidine

- 3-[[3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)-carbonyl]amino]-1-{4-[(imino(2-thiényle)méthyle)amino]phényle}pyrrolidine
  - chlorhydrate de 4-[3,5-bis-(1,1-diméthylethyle)-4-hydroxyphényle]-N-{4-[(imino(2-thiényle)méthyle)amino]benzoyl}-N-méthyle-1H-imidazole-2-méthanamine
  - 5 - iodhydrate de N-[3,5-bis-(1,1-diméthylethyle)-4-hydroxyphényle]-1-{4-[(imino(2-thiényle)méthyle)amino]phényle}-1H-pyrrole-2-carboxamide
  - iodhydrate de 1-[3,5-bis(1,1-diméthylethyle)-4-hydroxyphényle]-3-{4-[[imino(2-thiényle)méthyle]amino]phényle]carbonyl}-2-imidazolidinone
  - iodhydrate de 3-[3,5-bis(1,1-diméthylethyle)-4-hydroxyphényle]-4,5-dihydro-N-  
10 {4-[(imino(2-thiényle)méthyle)amino]phényle}-5-isoxazoleacétamide
  - chlorhydrate de 4-[3,5-bis(1,1-diméthylethyle)-4-hydroxyphényle]-N-{4-[(imino(2-thiényle)méthyle)amino]phényle}-N-méthyle-2-thiazoleméthanamine
  - chlorhydrate de 4-[3,5-bis(1,1-diméthylethyle)-4-hydroxyphényle]-N-{4-[(imino(2-thiényle)méthyle)amino]phényle}-N-méthyle-1H-imidazole-2-méthanamine
  - 15 - 3-[3,5-bis(1,1-diméthylethyle)-4-hydroxyphényle]-4,5-dihydro-5-{2-{4-[(imino(2-thiényle)méthyle)amino]phényle}éthyle}isoxazole
  - chlorhydrate de 1-{[3,5-bis(1,1-diméthylethyle)-4-hydroxyphényle]amino}-carbonyl}-3-{4-[(imino(2-thiényle)méthyle)amino]phényle}azétidine
  - chlorhydrate de 1-(2-hydroxy-5-méthoxybenzoyl)-3-{4-[(imino(2-thiényle)méthyle)amino]phényle}azétidine  
20
  - chlorhydrate de 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-4-[4-[(imino(2-thiényle)méthyle)amino]phényle]phényle}-pipéridine
  - chlorhydrate de 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-3-{4-[(imino(2-thiényle)méthyle)amino]-  
25 phényle}azétidine
- ou leurs sels ou énantiomères.

L'invention concerne particulièrement les composés suivants :

- iodhydrate de N-[4-(1H-imidazol-1-yle)phényle]-2-thiophène-carboximidamide ;

- fumarate de N-[4-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)phényl]-2-thiophèncarboximidamide ;
- iodhydrate de N-{4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]phényl}-2-thiophèncarboximidamide ;
- 5 - fumarate de N-{4-[2-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)éthyl]phényl}-2-thiophèncarboximidamide ;
- N-[4-(3-thiazolidinylcarbonylméthyl)phényl]-2-thiophèncarboximidamide ;
- chlorhydrate de 3-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-1-[4-{imino(2-thiényl)-méthylamino}phényl]-2,5-imidazolidinedione ;
- 10 - chlorhydrate de 2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-3-[4-{imino(2-thiényl)-méthylamino}phényl]-4-thiazolidinone ;
- fumarate de 5-[(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)méthylène]-1-méthyl-3-[4-{imino(2-thiényl)méthylamino}phényl]-2,4-imidazolidinedione ;
- chlorhydrate de 2-(S)-4-(S)-N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]-4-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}-prolinamide ;
- 15 - chlorhydrate de 5,6-dihydro-N-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-1-(2H)-pyridine carboxamide ;
- chlorhydrate de N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyl)éthyl -phényl]-2-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-4-thiazole carboxamide ;
- 20 ou leurs sels ou énantiomères.

Enfin, l'invention concerne tout particulièrement le fumarate de N-[4-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)phényl]-2-thiophèncarboximidamide ou ses sels.

- L'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les composés de
- 25 formule générale (I) décrits précédemment ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne aussi des compositions pharmaceutiques contenant ces composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et l'utilisation de ces composés ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour fabriquer des médicaments destinés à inhiber la NO synthase, à inhiber la peroxydation lipidique
- 30 ou à assurer la double fonction d'inhibition de la NO synthase et d'inhibition de la peroxydation lipidique.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate, bromhydrate, iodhydrate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthane sulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate, oxalate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Pharmaceutical salts", *J. Pharm. Sci.* **66**:1 (1977).

- 10 La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

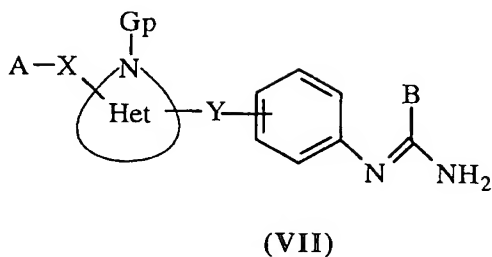
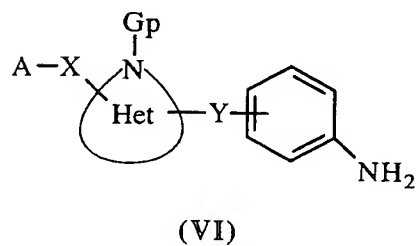
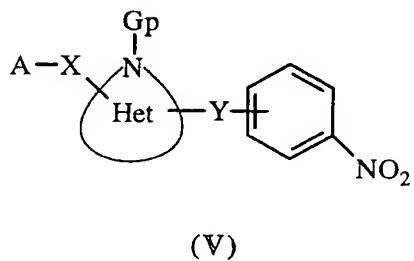
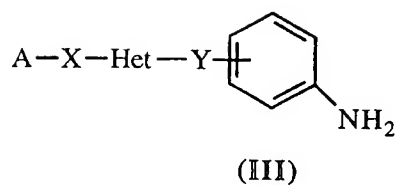
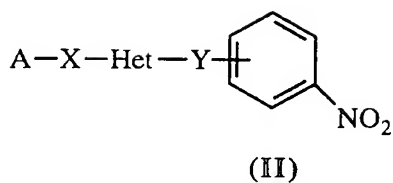
Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

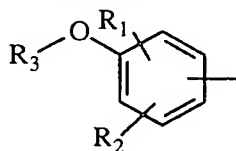
- 25 L'invention offre aussi, à titre de produits industriels nouveaux, des intermédiaires de synthèse des produits de formule générale (I), à savoir les composés de formule générale (II), (III), (V), (VI) et (VII)





pour lesquels

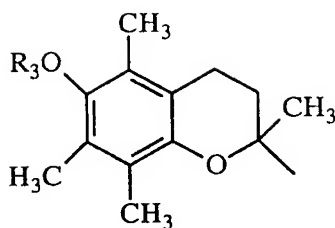
A est un aromatique correspondant aux structures :



dans laquelle :

- 5 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical -COR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> représentant un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou



- B représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, phényle, pyridinyle ou un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et plus particulièrement : thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, dont les carbones sont éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyl ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un halogène;

X représente  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_3)-\text{X}'-$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{X}'-$ ,  $-\text{CH}=\text{}$ ,  $-\text{CO}-$  ou une liaison,  
 $\text{X}'$  représentant  $-(\text{CH}_2)_n-$  avec n entier de 0 à 6 ;

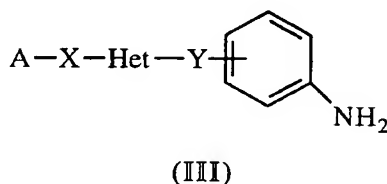
- 10 Y représente  $-\text{Y}'-$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Y}'$ ,  $-\text{Y}'-\text{NH}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{CO}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-$ ,  $\text{Y}'-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_3)-\text{CO}-$ ,  $-\text{O}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{S}-$ ,  $-\text{Y}'-\text{O}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$  ou une liaison,  $\text{Y}'$  représentant  $-(\text{CH}_2)_n-$  avec n entier de 0 à 6 ;

- Het représente un hétérocycle comportant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, N, S pouvant être substitués par un ou plusieurs substituants  $\text{X}'-\text{OR}_3$ ,  $\text{X}'-\text{NR}_3$ ,  $\text{X}'-\text{S}-\text{R}_3$  et tel que par exemple :

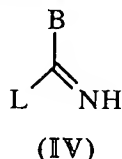
- 15 oxétane, pyrrole, pyrrolidine, furanne, tétrahydrofuranne, thiophène, tétrahydrothiophène, sulfolane, imidazole, imidazoline, dihydroimidazole-2-one, dihydroimidazole-2-thione, oxazole, isoxazole, oxazoline, isoxazoline, oxazolidine, oxazolidinone, thiazole, thiazoline, thiazolidine, thiazolidinone, 20 hydantoïne, 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,1-dioxyde-1,2,5-thiadiazolidine, 1,2,4-triazole-3-one, tétrazole, tétrahydropyridine, azétidine, à l'exception des hétérocycles suivants : pipérazines, homopipérazines, 4-aminopipéridine ;

- $\text{G}_p$  représente un groupe protecteur de fonction amine de préférence clivable en milieu acide anhydre, tel que par exemple les carbamates de t-butyl, trichloroéthyle ou de triméthylsilyléthyle ou encore le groupe trityl.
- 25

Enfin, l'invention offre des procédés de préparation de composés de formule générale (I) tels que définis ci-dessus et consistant, par exemple, en la réaction dans un alcool inférieur, tel que méthanol, éthanol, alcool isopropylique ou t-butanol, de préférence dans l'alcool isopropylique, à une température comprise  
 5 entre 20 et 90°C, par exemple à 50 °C, et durant une à 48 heures, de préférence durant 15 à 24 heures, éventuellement en présence de DMF, d'un composé de formule générale (III)



avec un composé de formule générale (IV)

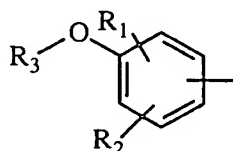


ledit composé de formule générale (IV) pouvant éventuellement être salifié par un  
 10 acide minéral G, B ayant la signification indiquée ci-dessus et L représentant un groupe partant et notamment un radical alkoxy, thioalkyl, acide sulfonique, halogénure, alcool arylique ou tosylo (d'autres groupes partants bien connus de l'homme du métier et pouvant être éventuellement utilisés pour l'invention sont décrits dans l'ouvrage suivant: Advanced Organic Chemistry, J. March, 3rd Edition  
 15 (1985), Mc Graw-Hill, p. 315). De préférence, G représente HCl, HBr ou HI.

D'autres procédés de fabrication sont envisageables et sont accessibles dans la littérature (par exemple : The Chemistry of amidines and imidates, Vol. 2, Saul PATAI and Zvi RAPPOPORT, John Wiley & Sons, 1991).

Pour les procédés ci-dessus, les composés de formule générale (I), (III), (IV),  
 20 (VI) et (VII) sont tels que :

A est un atome d'hydrogène ou un aromatique correspondant aux structures :

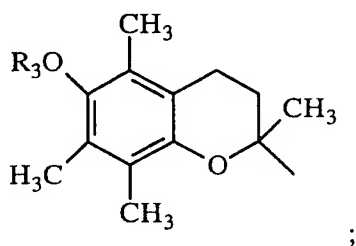


dans laquelle :

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- 5 R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical -COR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> représentant un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou



- 10 B représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, phényle, pyridinyle ou un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et plus particulièrement : thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, dont les carbones sont éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyl ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un halogène;

- 15 X représente -CO-N(R<sub>3</sub>)-X'-, -NH-CO-X'-, -CH=, -CO- ou une liaison,  
X' représentant -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- avec n entier de 0 à 6 ;

Y représente -Y'-, -CO-NH-Y', -Y'-NH-CO-, -CO-Y'-, -Y'-CO-, -N(R<sub>3</sub>)-Y'-, -Y'-N(R<sub>3</sub>)-, Y'-CH<sub>2</sub>-N(R<sub>3</sub>)-CO-, -O-Y'-, -Y'-O-, -S-Y'-, -Y'-S-, -Y'-O-Y'-, -Y'-N(R<sub>3</sub>)-Y'- ou une liaison, Y' représentant -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- avec n entier de 0 à 6 ;

- 20 Het représente un hétérocycle comportant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, N, S pouvant être substitués par un ou plusieurs substituants X'-OR<sub>3</sub>, X'-NR<sub>3</sub>, X'-S-R<sub>3</sub> et tel que par exemple :

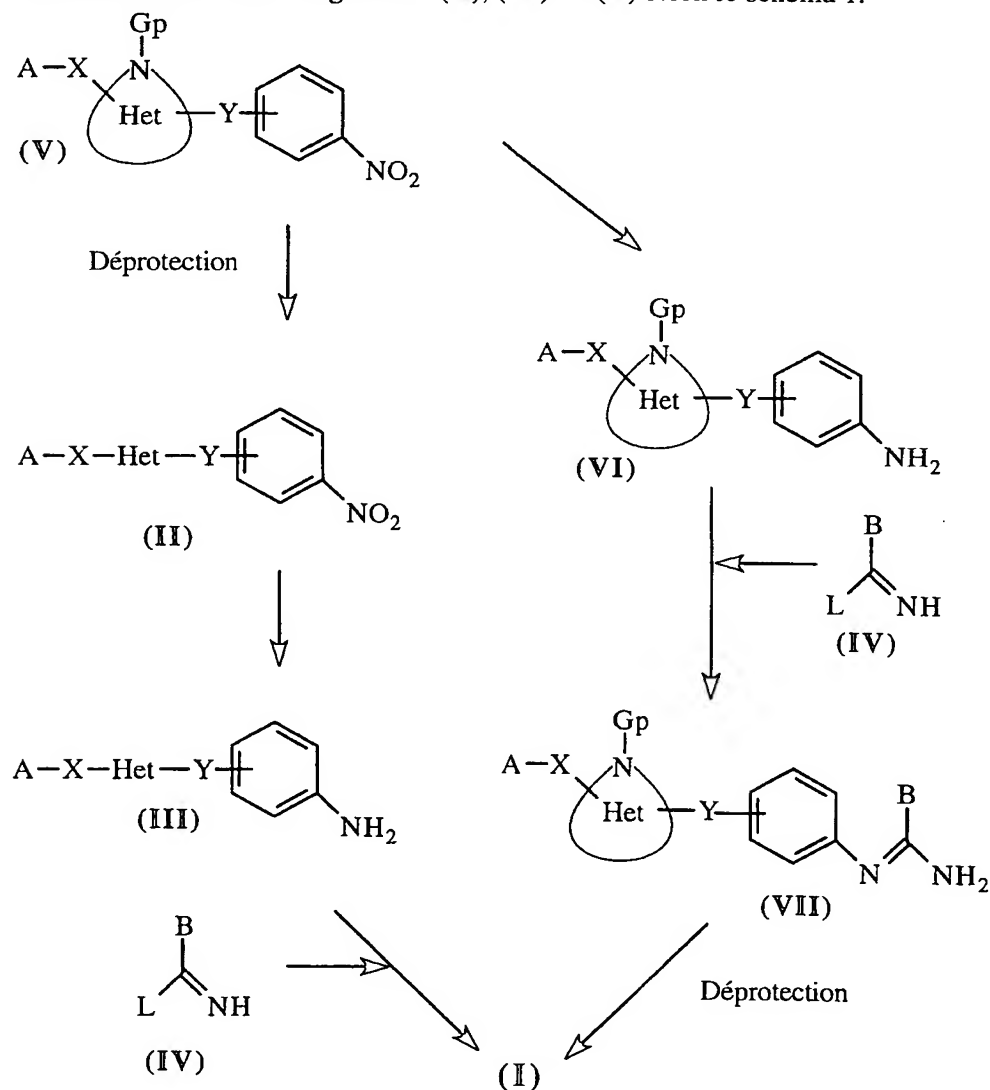
- oxétane, pyrrole, pyrrolidine, furanne, tétrahydrofuranne, thiophène, tétrahydrothiophène, sulfolane, imidazole, imidazoline, dihydroimidazole-2-one, 25 dihydroimidazole-2-thione, oxazole, isoxazole, oxazoline, isoxazoline, oxazolidine, oxazolidinone, thiazole, thiazoline, thiazolidine, thiazolidinone, hydantoïne, 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,1-dioxyde-1,2,5-thiadiazolidine, 1,2,4-triazole-3-one, tétrazole, tétrahydropyridine, azétidine, à l'exception des hétérocycles suivants : pipérazines, homopipérazines, 30 4-aminopipéridine ;

G<sub>p</sub> représente un groupe protecteur de fonction amine de préférence clivable en milieu acide anhydre, tel que par exemple les carbamates de t-butyl, trichloroéthyle ou de triméthylsilyléthyle ou encore le groupe trityl.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par le procédé ci-dessous.

### Préparation des composés de formule générale (I) :

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (II), (III) ou (V) selon le schéma 1.



**Schéma 1**

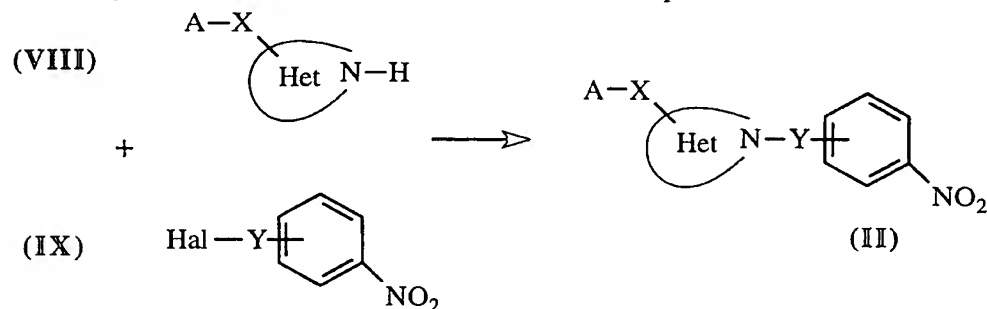
- La réduction de la fonction nitro des intermédiaires de formule générale (II) est généralement effectuée par hydrogénation catalytique, dans l'éthanol, en présence de Pd/C, sauf dans les cas où les molécules contiennent une insaturation ou un atome de soufre, celui étant un poison pour le Pd/C. Dans ces cas, le groupement
- 5 nitro est sélectivement réduit, par exemple en chauffant le produit en solution dans l'acétate d'éthyle avec un peu d'éthanol en présence de SnCl<sub>2</sub> (*J. Heterocyclic Chem.* (1987), **24**, 927-930 ; *Tetrahedron Letters* (1984), **25**, (8), 839-842) ou bien en utilisant du Ni Raney additionné d'hydrate d'hydrazine (*Monatshefte für Chemie*, (1995), **126**, 725-732).
- 10 Les dérivés d'aniline de formule générale (III), ainsi obtenus, peuvent être condensés sur des dérivés de formule générale (IV), par exemple des dérivés du type O-alkyl thioimide ou S-alkyl thioimide, pour conduire aux composés finaux de formule générale (I) (cf. schéma 1). Par exemple, pour B = thiophène,
- 15 on peut condenser les dérivés de formule générale (III) sur l'iodhydrate de S-méthylthiophène thiocarboxamide, préparé selon une méthode de la littérature (*Ann. Chim.* (1962), **7**, 303-337). La condensation peut s'effectuer par chauffage dans un alcool (par exemple dans du méthanol ou de l'isopropanol), éventuellement en présence de DMF à une température de préférence comprise entre 50 et 100°C pour une durée généralement comprise entre quelques heures et une nuit.
- 20 Les molécules finales de formule générale (I) sont également accessibles à travers un autre chemin synthétique passant par les intermédiaires de formule générale (V) qui portent une fonction amine hétérocyclique protégée par un groupe protecteur "Gp", par exemple un groupement 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyl (SEM) ou par
- 25 un autre groupe protecteur cité dans : *Protective groups in organic synthesis*, 2d ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991). Les étapes de réduction et condensation qui conduisent respectivement aux intermédiaires (VI) et (VII) sont effectuées dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment. La dernière étape de la
- 30 synthèse consiste à régénérer, par exemple en milieu acide ou en présence d'ion fluorure, la fonction amine hétérocyclique protégée.
- Alternativement, les intermédiaires de formule générale (V) peuvent être transformés directement en intermédiaire de formule générale (II) par libération de l'amine hétérocyclique par traitement, par exemple, en milieu acide ou en présence d'ion fluorure.

### Préparation des composés de formule générale (II), (III) et (V) :

Les intermédiaires de formule générale (II), (III) et (V) peuvent être préparés par différents chemins synthétiques illustrés ci-dessous.

5 Lorsque : Het = Imidazole, tétrahydropyridine, thiazolidine, dihydroimidazole-2-one  
et Y = -Y'-.

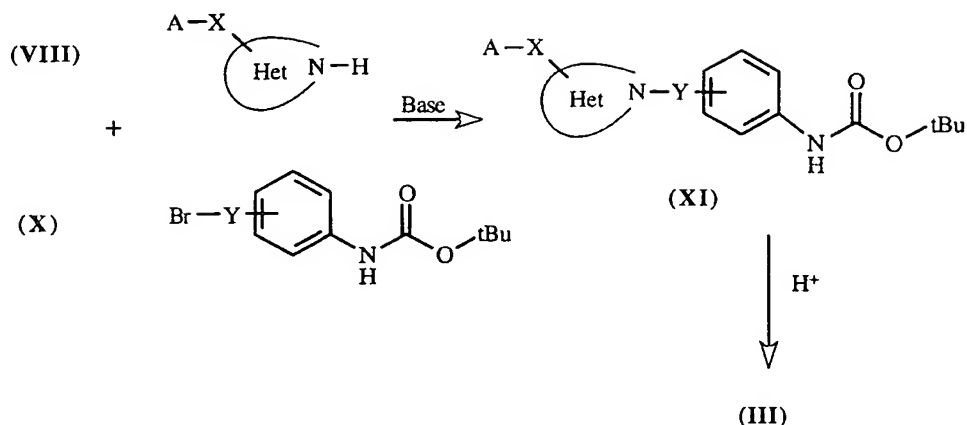
10 Les amines de formule générale (II), schéma 2, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, peuvent être obtenues par substitution nucléophile des dérivés halogénés commerciaux de formule générale (IX) par une amine hétérocyclique de formule générale (VIII). La réaction s'effectue dans l'acétonitrile, le THF ou le DMF en présence d'une base telle que K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à une température variant de 20 à 110° C. La synthèse des dérivés hétérocycliques de formule générale (VIII), non commerciaux, est décrite plus loin.



15 Schéma 2

Lorsque : Het = imidazole, thiazolidine, tétrahydropyridine  
et Y = -Y'-.

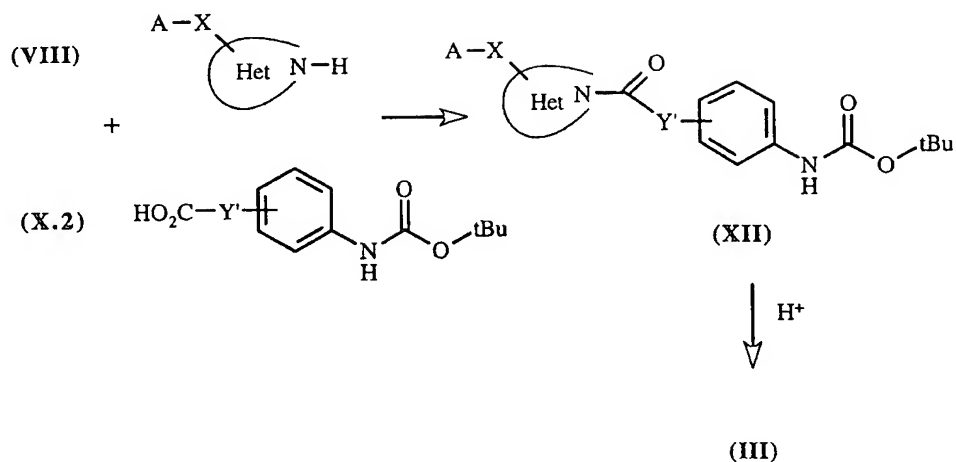
20 Les amines hétérocycliques de formule générale (III), schéma 3, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, sont préparées en deux étapes à partir des amines de formule générale (VIII) (voir plus loin). Le mélange d'un dérivé bromé de formule générale (X), dont la synthèse est détaillée plus loin, avec une amine de formule générale (VIII) dans un solvant tel que l'acétonitrile ou le DMF en présence d'une base conduit aux intermédiaires de formule générale (XI). La déprotection de la fonction amine, en milieu acide organique, permet d'obtenir  
25 les composés de formule générale (III).

Schéma 3

Lorsque : Het = thiazolidine  
et Y = -CO-Y'-.

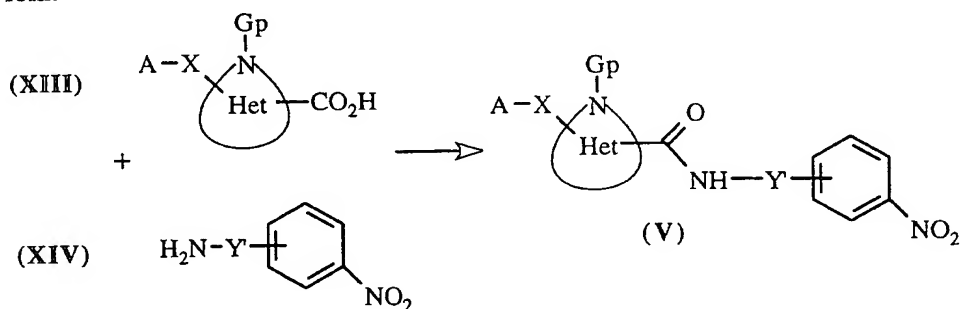
- Les carboxamides de formule générale (III), schéma 4, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des amines de formule générale (VIII), précédemment décrites, avec les acides carboxyliques de formule générale (X.2). Les liaisons carboxamides sont formées dans des conditions classiques de synthèse peptidique (M. Bodanszky et A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, 145 (Springer-Verlag, 1984)) dans le THF, le dichlorométhane ou le DMF en présence d'un réactif de couplage tels que le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (*J. Med. Chem.* (1992), **35** (23), 4464-4472) ou le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC ou WSCI) (John Jones, *The chemical synthesis of peptides*, 54 (Clarendon Press, Oxford, 1991)). La synthèse des acides carboxyliques de formule générale (X.2) est décrite plus loin. Les intermédiaires de formule générale (XI) sont ensuite déprotégés en milieu acide à l'aide, par exemple, d'acide trifluoroacétique ou d'une solution organique d'HCl.



**Schéma 4**

Lorsque : Het = thiazolidine  
et Y = -CO-NH-Y'-.

- Les carboxamides de formule générale (V), schéma 5, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des acides carboxyliques de formule générale (XIII) avec les amines commerciales de formule générale (XIV) dans les conditions classiques de la synthèse peptidique. La synthèse des acides carboxyliques de formule générale (XIII) est décrite plus loin.

**Schéma 5**

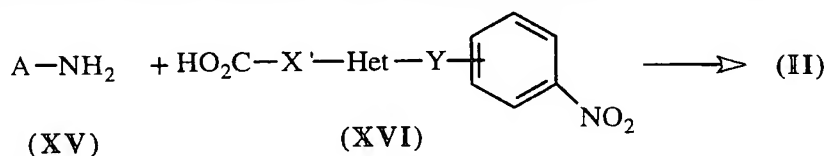
Lorsque : Het = thiazole, furanne, pyrrole, tétrahydropyridine, pyrrolidine  
et X = -NH-CO-X'-.

- Les carboxamides de formule générale (II), schéma 6, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des anilines de formule générale (XV) avec les acides carboxyliques de formule générale (XVI) dans des conditions classiques de condensation peptidique. Les anilines de formule générale (XV) sont obtenues par hydrogénation, en présence d'une quantité

catalytique de Pd/C, des dérivés nitrobenzène correspondants, eux-mêmes synthétisés selon une méthode décrite dans la littérature (*J. Org. Chem.* (1968), **33** (1), 223-226). Les acides de formule générale (XVI), schéma 6, non commerciaux, sont préparés selon des méthodes décrites dans la littérature.

- 5 La synthèse des pyrroles est décrite dans *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1982, **18**, 375. Les prolines substituées sont accessibles à partir des hydroxyprolines commerciales et sont préparées selon des méthodes décrites dans *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 3009.

La synthèse des dérivés thiazole et tétrahydropyridine est décrite plus loin.

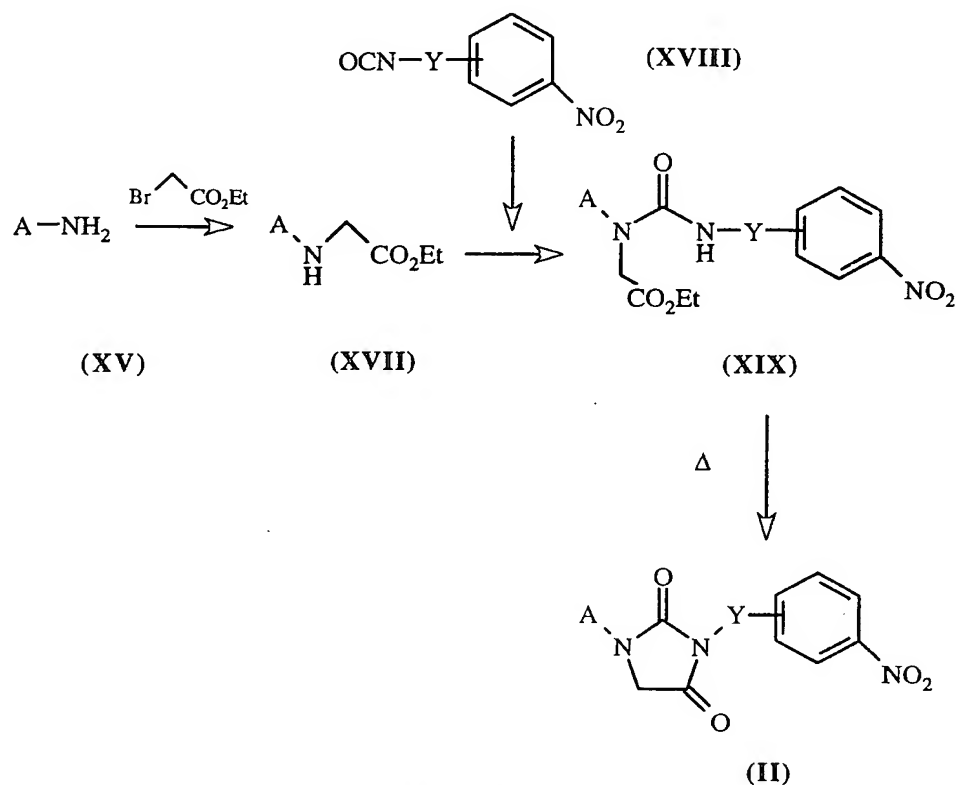


10

Schéma 6

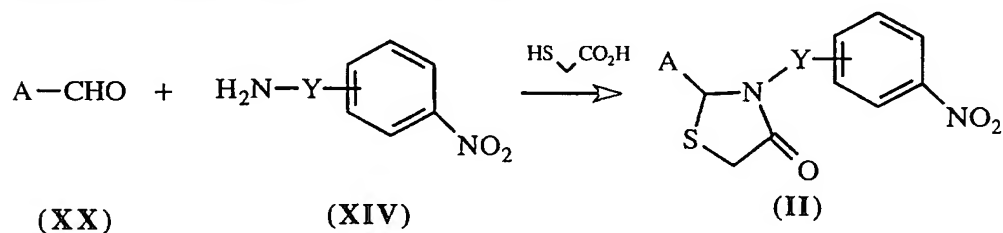
Lorsque : Het = hydantoïne  
et Y = -Y'-.

- Les hydantoïnes de formule générale (II), schéma 7, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, sont préparées en 3 étapes à partir des anilines de formule générale (XV) précédemment décrites. La substitution de l'aniline par le bromoacétate d'éthyle est effectuée en présence d'acétate de sodium dans l'éthanol à une température d'environ 60-70° C. Le produit de monosubstitution de formule générale (XVII) est ensuite condensé sur un isocyanate de formule générale (XVIII) dans un solvant organique tel que, par exemple, le dichlorométhane, à une température d'environ 20°C. La cyclisation de l'urée (XIX) est effectuée par chauffage, à 50°C, dans l'éthanol, selon un protocole expérimental décrit dans la littérature (*J. Heterocyclic Chem.*, (1979), **16**, 607-608). Les isocyanates de formule générale (XVIII) sont synthétisés à partir des amines primaires commerciales correspondantes, de triphosgène et d'une amine tertiaire (*J. Org. Chem.* (1994), **59** (7), 1937-1938).

**Schéma 7**

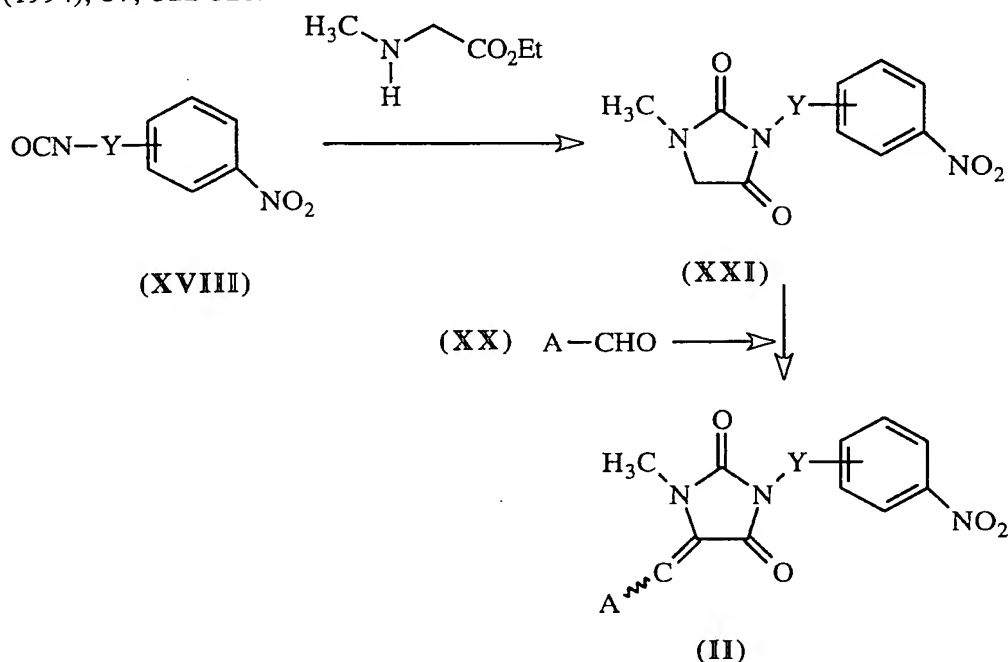
Lorsque : Het = thiazolidinone  
et  $Y = -Y'-$ .

- Les thiazolidinones de formule générale (II), schéma 8, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, sont préparées à partir des amines commerciales de formule générale (XIV) et des aldéhydes de formule générale (XX) en présence de l'acide mercaptoacétique selon un protocole expérimental décrit dans la littérature (*J. Med. Chem.*, (1992), 35, 2910-2912).

**Schéma 8**

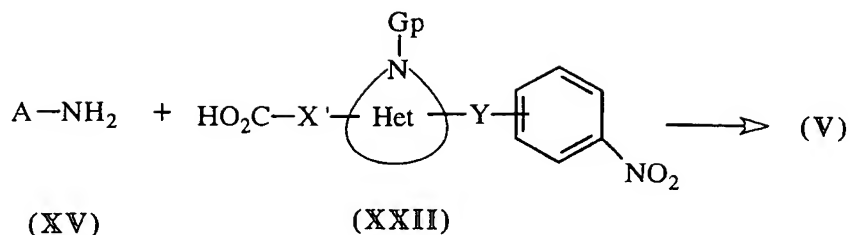
- 10 Lorsque : Het = hydantoïne  
 $X = -CH=$  et  $Y = -Y'-$ .

- Les hydantoïnes de formule générale (II), schéma 9, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, sont préparées en 2 étapes à partir des isocyanates de formule générale (XVIII) précédemment décrits. La réaction de l'ester éthylique de la sarcosine avec les isocyanates de formule générale (XVIII), effectuée selon un protocole expérimental décrit dans la littérature (*J. Heterocyclic Chem.*, (1979), 16, 607-608), conduit à la formation de l'hétérocycle des composés de formule générale (XXI). La substitution de l'hydantoïne est réalisée en présence d'une base faible, la  $\beta$ -alanine, et d'un aldéhyde de formule générale (XX) en suivant les conditions expérimentales décrites dans *J. Med. Chem.*, (1994), 37, 322-328.

**Schéma 9**

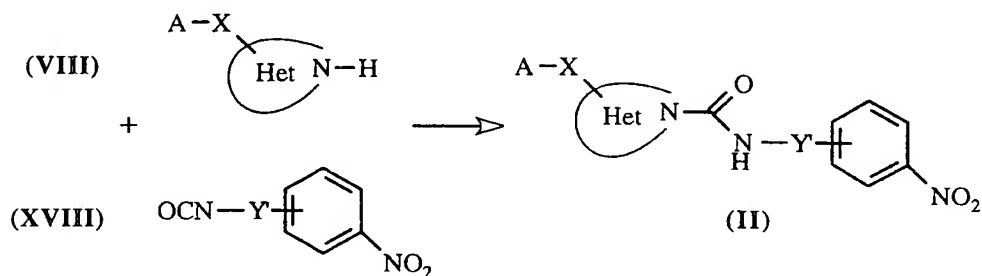
Lorsque : Het = pyrrolidine, thiazolidine  
 X =  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{X}'-$  et Y =  $-\text{O}-\text{Y}'-$  ou  $-\text{Y}'-$ .

- Les carboxamides de formule générale (V), schéma 10, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des anilines de formule générale (XV), précédemment décrites, avec les acides de formule générale (XXII) dans des conditions classiques de synthèse peptidique. Les synthèses des acides carboxyliques (XXII), non commerciaux, sont décrites plus loin.

**Schéma 10**

Lorsque : Het = tétrahydropyridine  
et Y = -CO-NH-Y'-.

- 5 Les urées de formule générale (II), schéma 11, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, sont préparées par condensation des amines hétérocycliques de formule générale (VIII), précédemment décrites, avec des isocyanates de formule générale (XVIII) (cf. plus haut) dans un solvant tel que le dichlorométhane, à 20° C, en présence d'une amine tertiaire (p. ex. diisopropyléthylamine).

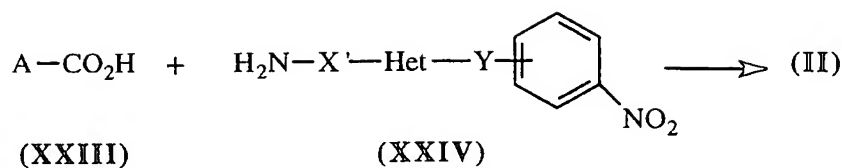


10

**Schéma 11**

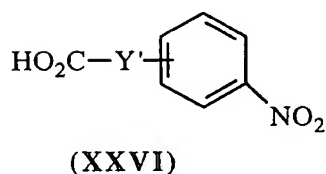
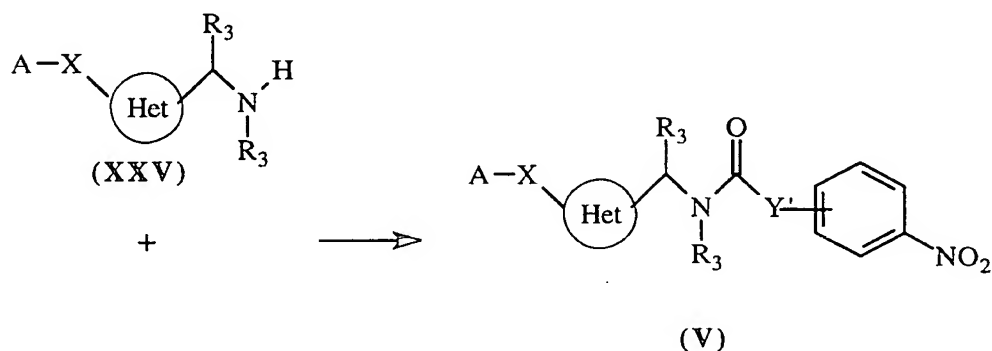
Lorsque : Het = pyrrolidine, thiazole, thiadiazole  
et X = -CO-NH-X'-.

- 15 Les carboxamides de formule générale (II), schéma 12, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des acides carboxyliques commerciaux de formule générale (XXIII) avec les amines de formule générale (XXIV) dans les conditions classiques de la synthèse peptidique. Les synthèses des amines de formule générale (XXIV), non commerciales, sont décrites plus loin.

**Schéma 12**

Lorsque : Het = imidazole, oxazole et thiazole  
 et Y = -CH(R<sub>3</sub>)-N(R<sub>3</sub>)-CO-Y'-.

- 5 Les carboxamides de formule générale (V), schéma 13, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des amines de formule générale (XXV) avec les acides carboxyliques commerciaux (ou les chlorures d'acide correspondants) de formule générale (XXVI) dans les conditions classiques de la synthèse peptidique. La synthèse des dérivés imidazoles de formule générale (XXV) est décrite plus loin.

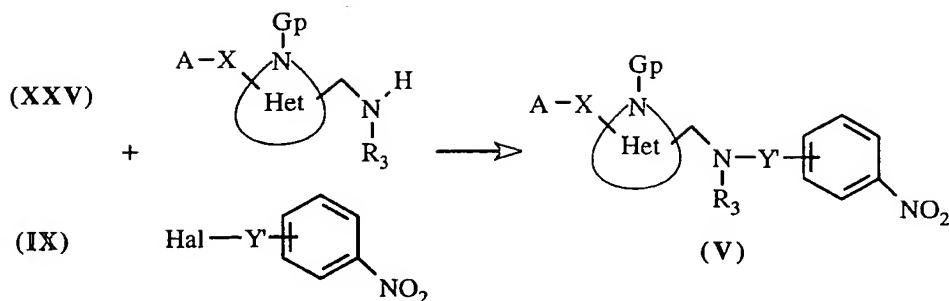


10

**Schéma 13**

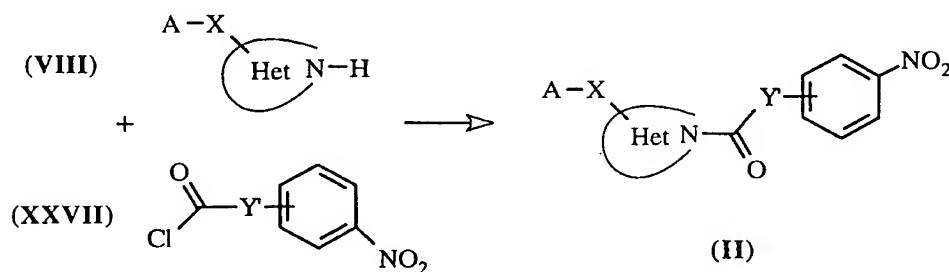
Lorsque : Het = imidazole  
 et Y = -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>3</sub>)-Y'-.

- 15 Les amines de formule générale (V), schéma 14, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des amines de formule générale (XXV) (voir plus loin) avec les dérivés halogénés commerciaux de formule générale (IX) dans les conditions précédemment décrites.

Schéma 14

Lorsque : Het = dihydroimidazole-2-one  
 et Y = -CO-Y'.

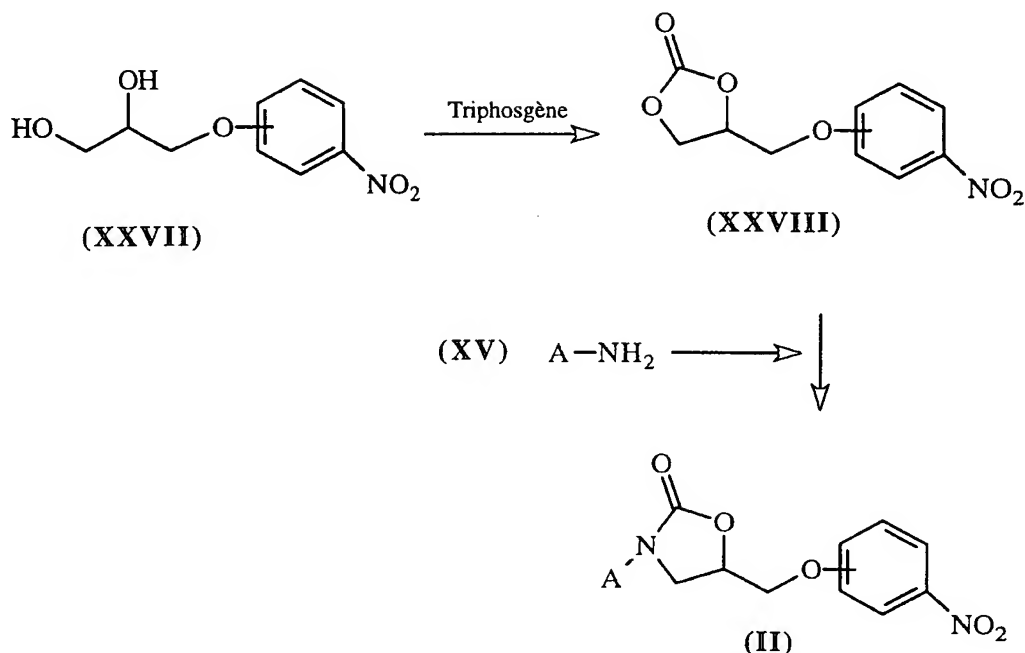
- 5 Les amines de formule générale (II), schéma 15, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des amines de formule générale (VIII) (voir plus loin) avec les dérivés halogénés commerciaux de formule générale (XXVII), par exemple dans un mélange d'acétonitrile et de THF et en présence d'une base telle que  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

Schéma 15

Lorsque : Het = oxazolidinone  
 et Y = -Y'-O-.

- 15 Les oxazolidinones de formule générale (II), schéma 16, sont préparées à partir des diols de formule générale (XXVII) dont la synthèse est décrite dans la littérature (Daumas, M., *Tetrahedron*, 1992, **48**(12), 2373). La formation des carbonates de formule générale (XXVIII) est obtenue, par exemple, en présence de carbonyl di-imidazole (Kutney, J.P., *Synth. Commun.*, 1975, **5**(1), 47) ou en présence de triphosgène à basse température comme décrit dans *Synth. Commun.*, 1994, **24**(3), 305. La formation de l'oxazolidinone intervient lors du chauffage des amines de formule générale (XV) avec les carbonates de formule générale (XXVIII) en présence d'une catalyse acide, tel que  $\text{ZnCl}_2$ , à reflux du xylène
- 20

pour éliminer l'eau formée au cours de la réaction (Laas, H., *Synthesis*, 1981, 958).



5

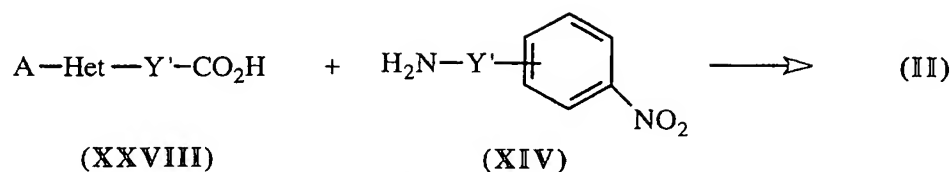
### Schéma 16

Lorsque : Het = isoxazoline, isoxazole, oxazole, thiazole  
et Y = -Y'-CO-NH-Y'-

Les carboxamides de formule générale (II), schéma 17, dans lesquels A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés à partir des amines commerciales de formule générale (XIV) et des acides carboxyliques de formule générale (XXVIII) par condensation en présence de chloroformiate d'isobutyle (*Org. Prep. Proced. Int.*, (1975), 7, 215).

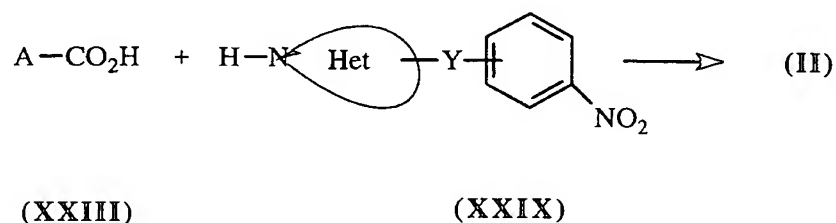
La préparation des oxazoles de formule générale (XXVIII) est effectuée en suivant un protocole expérimental décrit dans *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35** (13), 2039. De même pour la synthèse des thiazoles de formule générale (XXVIII) : *J. Med. Chem.*, 1983, **26**, 884. La préparation des isoxazolines est décrite plus loin.



Schéma 17

Lorsque :    Het = pyrrolidine, pipéridine  
                   X = -CO-NH-  
                   et Y = -O-Y'-.

- 5 Les carboxamides de formule générale (II), schéma 18, dans lesquels A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés par condensation des acides carboxyliques commerciaux de formule générale (XXIII) avec les amines de formule générale (XXIX) dans les conditions classiques de la synthèse peptidique. Les synthèses des amines de formule générale (XXIX) sont décrites plus loin.

Schéma 18

Lorsque :    Het = isoxazoline, oxazole, thiazole, imidazole  
                   et Y = -Y'-O-Y'- ou -Y'-N(R<sub>3</sub>)-Y'-.

- 15 Les étheroxydes de formule générale (II), Schéma 19, dans lesquels A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés à partir des esters de formule générale (XXVIII.4), schéma 17.1, par réaction avec des hydrures, par exemple LiAlH<sub>4</sub>, dans un solvant tel que, par exemple, le THF anhydre. Les alcools primaires ainsi obtenus sont ensuite condensés sur des dérivés halogénés de formule générale (IX) à l'aide d'une base telle que par exemple KOH en milieu organique et en présence d'un catalyseur de transfert de phase tel que par exemple l'Aliquat 336.

Les alcools primaires (XXXI) peuvent également être activés sous forme de dérivés sulfonate, par du chlorure de tosylo en présence de pyridine, pour conduire aux intermédiaires de formule générale (XXXII). La condensation des alcools de

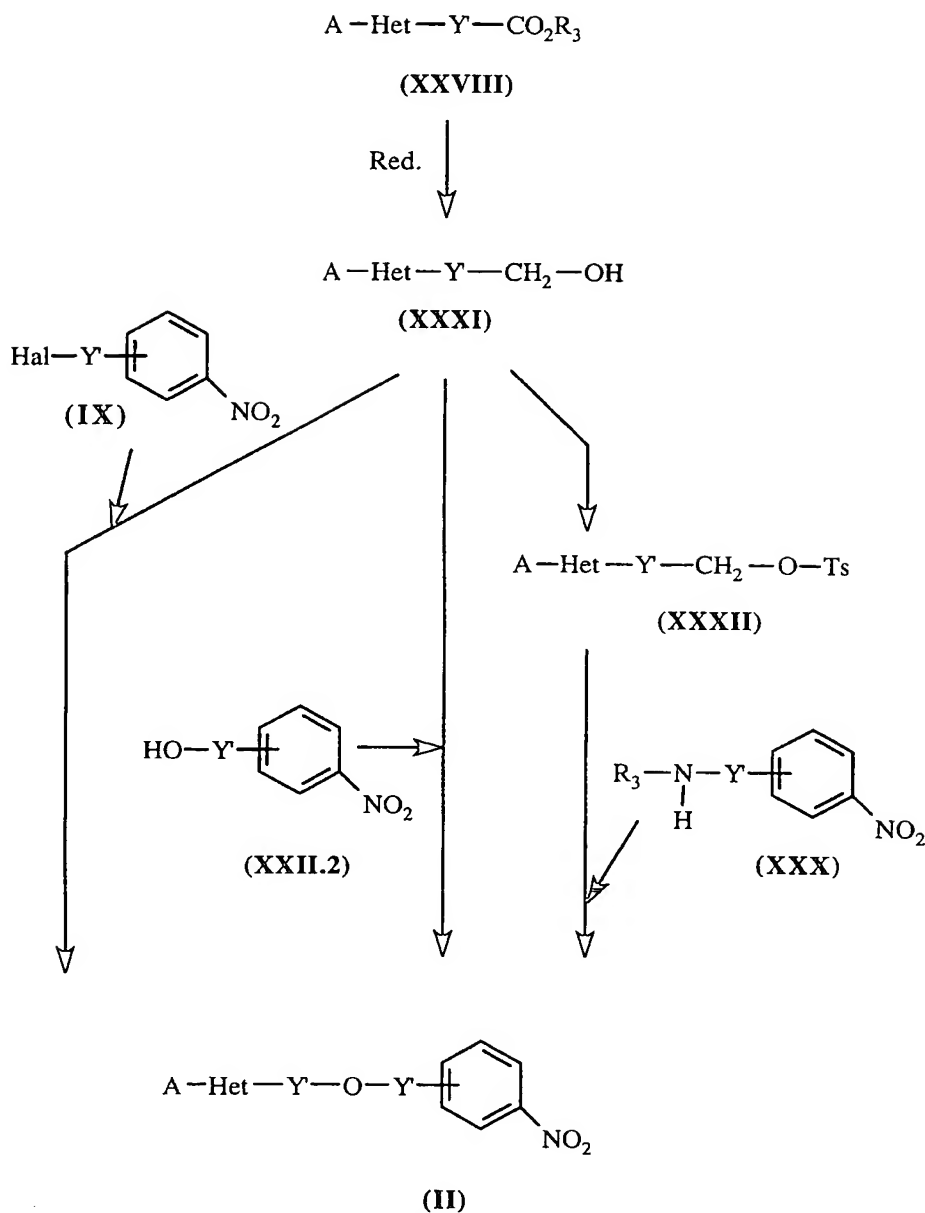
formule générale (XXII.2) est ensuite effectuée en présence d'une base forte, telle que, par exemple, NaH, dans un solvant aprotique (THF ou DMF) à une température comprise entre 20°C et 80°C, pour obtenir les étheroxydes de formule générale (II).

5

De même, les amines de formule générale (II), schéma 19, sont obtenues par substitution de la fonction tosylate des intermédiaires de formule générale (XXXII), obtenus classiquement à partir des alcools de formule générale (XXXI) et du chlorure de tosyle en présence de pyridine, par les amines

10

commerciales de formule générale (XXX) en réaction dans un solvant tel que, par exemple, l'acétonitrile ou le DMF, en présence d'une base ( $K_2CO_3$ ) à une température comprise entre 20 et 85°C.

**Schéma 19**

Lorsque : Het = azétidine

X = -CO-NH-

et Y = -O-Y'-.

5

Les carboxamides de formule générale (III), schéma 20, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés par condensation des acides carboxyliques commerciaux de formule générale (XXIII) avec les amines de formule générale (XXXII) dans les conditions classiques de la synthèse peptidique. La synthèse des amines de formule générale (XXXII) est décrite plus

10

loin. La déprotection de l'aniline est effectuée par un acide fort tel que, par exemple, l'acide trifluoroacétique éventuellement en présence de triéthylsilane.

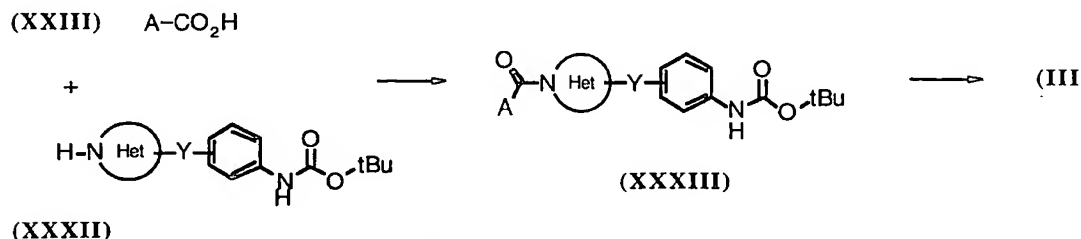


Schéma 20

Lorsque : Het = azétidine

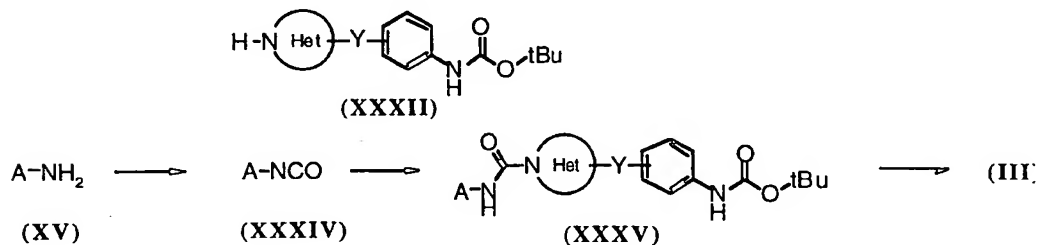
X =  $-NH-CO-X'-$

et Y =  $-O-Y'-$ .

5

Les urées de formule générale (III), schéma 21, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, peuvent être préparés par l'addition des amines de formule générale (XXXII) sur les isocyanates (XXXIV) obtenus à partir de la réaction des amines de formule générale (XV) avec du triphosgène en présence d'une amine tertiaire telle que par exemple la diisopropyléthylamine dans un solvant neutre tel que le dichlorométhane (*J. Org. Chem.* (1994), **59** (7), 1937-1938). Les urées de formule générale (XXXV) ainsi obtenues sont déprotégées par traitement en milieu acide fort comme précédemment décrit. La synthèse des amines de formule générale (XXXII) est décrite plus loin.

10



15

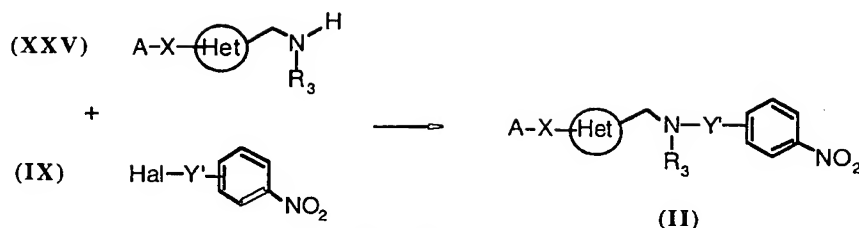
Schéma 21

Lorsque : Het = thiazole

et Y =  $-CH_2-N(R_3)-Y'-$ .

Les amines de formule générale (II), schéma 22, dans lesquelles A, X, Y et Het sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par condensation des amines de formule générale (XXV) (voir plus loin) avec les dérivés halogénés commerciaux de formule générale (IX) dans les conditions précédemment décrites.

20

**Schéma 22****Préparation des différents intermédiaires de synthèse :****Synthèse des Intermédiaires (VIII) :**

- 5 Les synthèses des intermédiaires de formule générale (VIII) sont illustrées dans les schémas 2.1 et 2.2.

Les intermédiaires de formule générale (VIII), schéma 2.1, peuvent être préparés, par exemple, en 3 étapes à partir de l'acide 4-imidazole carboxylique. La protection de l'azote de l'hétérocycle est effectuée par (Boc)<sub>2</sub>O en présence d'une base telle que K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le DMF. La condensation avec les amines de formule générale (XV) (voir ci-dessus) est réalisée classiquement dans des conditions de synthèse peptidique pour conduire aux intermédiaires de formule générale (VIII.3). L'amine de l'hétérocycle est régénérée par traitement en milieu acide et en particulier avec l'acide trifluoroacétique pour conduire aux intermédiaires de formule générale (VIII).

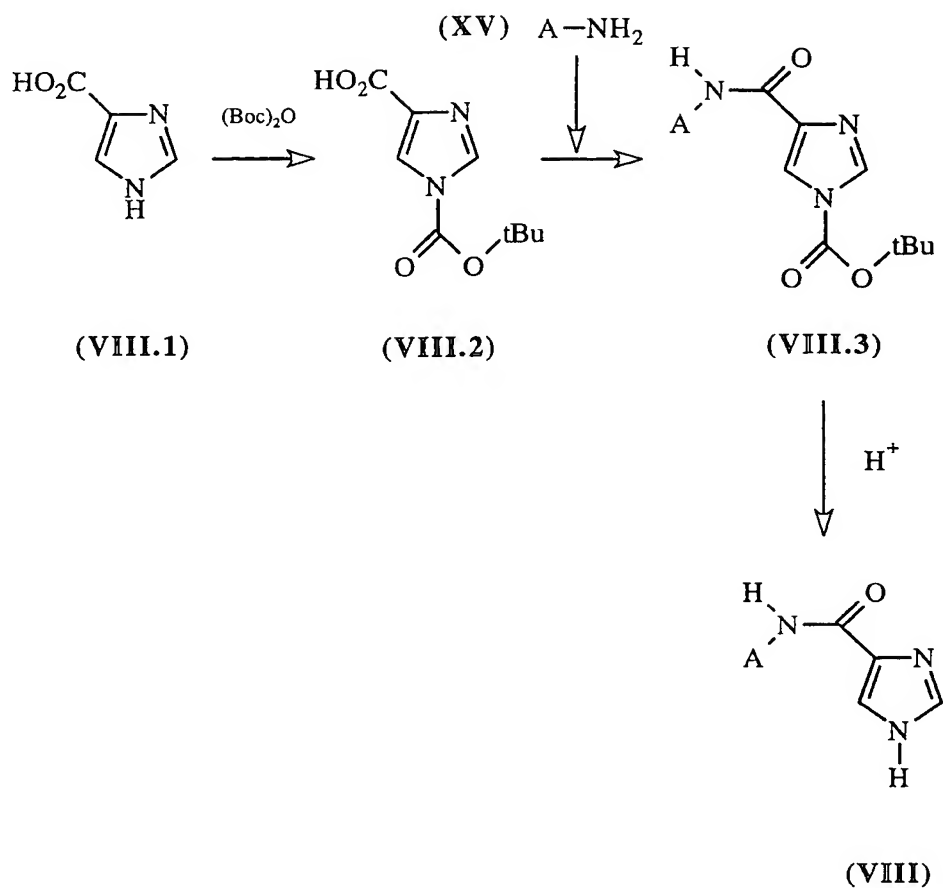


Schéma 2.1

- Les dihydroimidazole-2-ones de formule générale (VIII), schéma 2.2, peuvent être préparés, par exemple, en 2 étapes à partir des anilines de formule générale (XV) (voir ci-dessus) qui sont condensées sur le 2-chloroéthyl isocyanate dans le DMF à 20° C pour conduire aux urées de formule générale (VIII.4). La cyclisation pour donner (VIII) est ensuite effectuée par traitement en milieu basique au moyen, par exemple, de tBuOK dans le DMF.

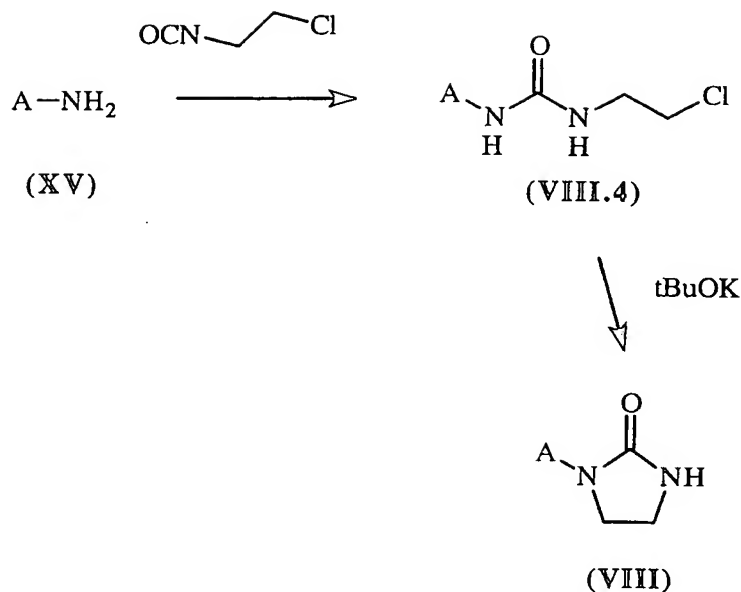
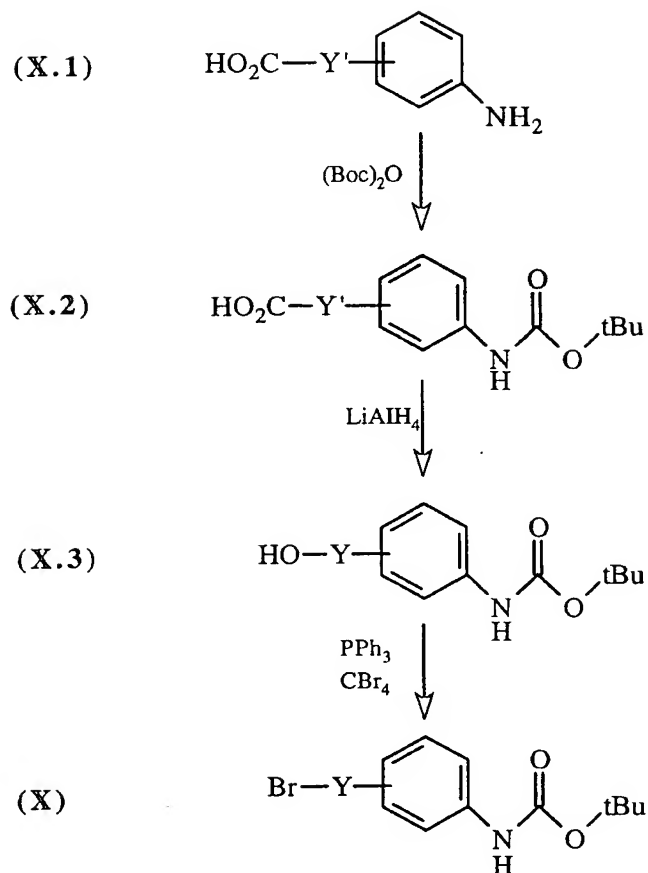


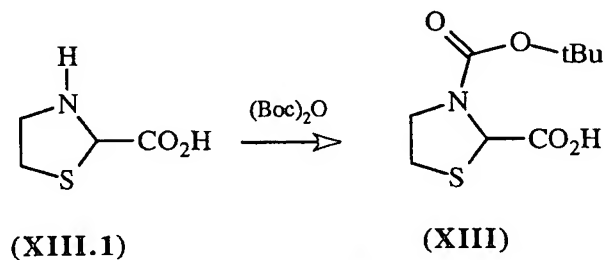
Schéma 2.2

**Synthèse des Intermédiaires (X) :**

Les intermédiaires de formule générale (X), schéma 3.1, peuvent être préparés à  
5 partir des acides carboxyliques de formule générale (X.1) commerciaux. La  
protection de la fonction amine sous forme d'un carbamate est suivie de la réduction  
sélective de la fonction acide carboxylique par l'hydruire de lithium et aluminium  
dans un solvant tel que le THF, à 20° C. L'intermédiaire (X.3) est ensuite bromé  
en présence de tétrabromure de carbone et de triphénylphosphine dans un solvant  
10 tel que le dichlorométhane.

**Schéma 3.1****Synthèse des Intermédiaires (XIII) :**

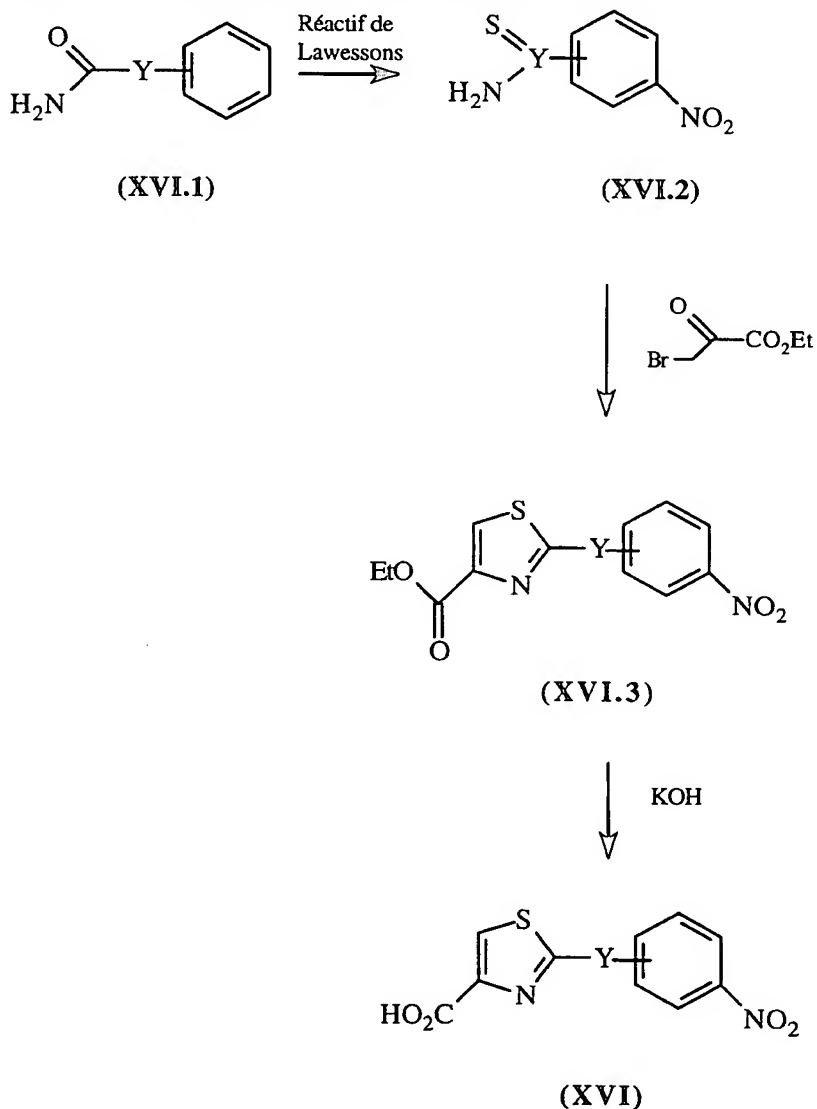
- Les intermédiaires de formule générale (XIII), schéma 5.1, peuvent être préparés à partir des dérivés (R ou S) des acides thiazolidine carboxyliques en présence de (Boc)<sub>2</sub>O dans des conditions classiques.

**Schéma 5.1**

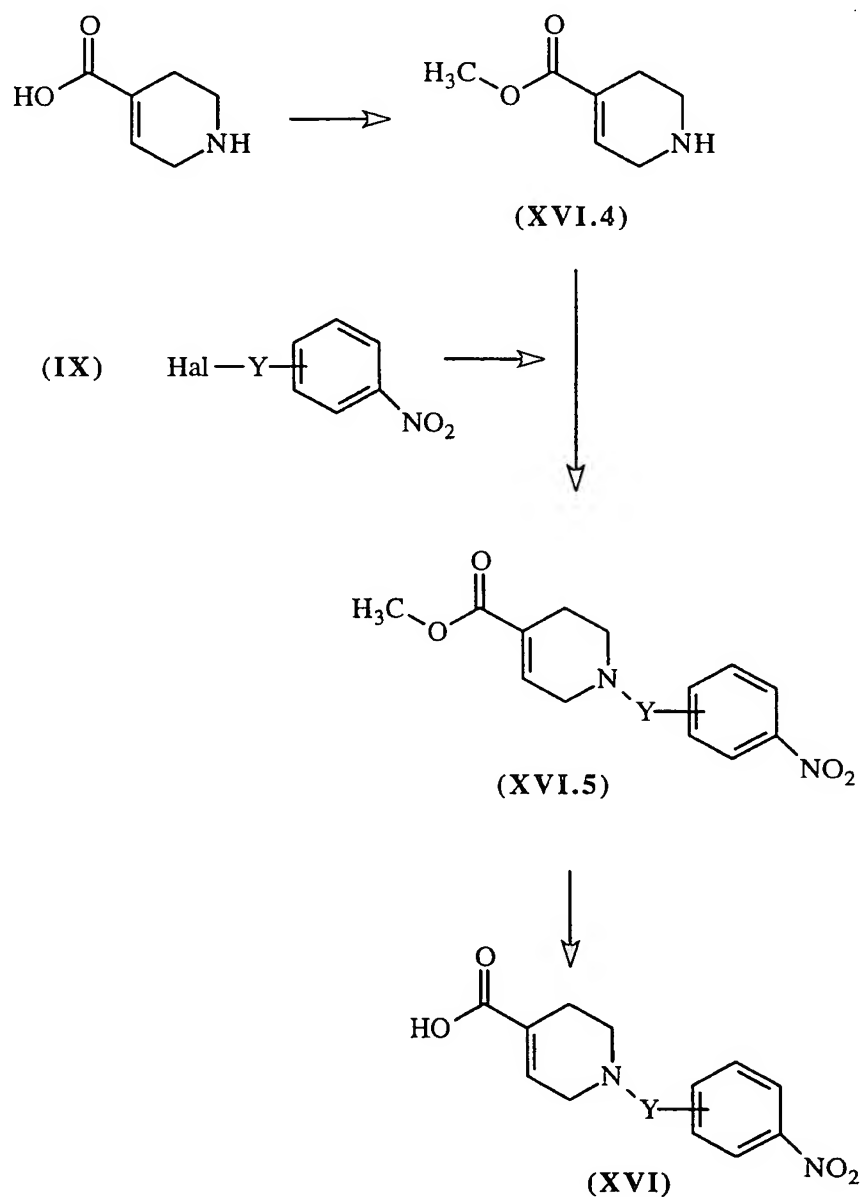


**Synthèse des Intermédiaires (XVI) :**

- Les intermédiaires de formule générale (XVI), schéma 6.1, peuvent être préparés à partir des dérivés carboxamides commerciaux de formule générale (XVI.1). Ces carboxamides sont traités par le réactif de Lawesson dans un solvant tel que le 1, 4-dioxanne pendant 2 à 3 heures à une température variant de 25°C au reflux du mélange. Les thiocarboxamides de formule générale (XVI.2) sont ensuite traités par le bromopyruvate d'éthyle, à 20°C dans le DMF selon un protocole expérimental décrit dans *J. Med. Chem.*, (1983), **26**, 884-891, pour conduire aux thiazoles de formule générale (XVI.3). La saponification de l'ester est effectuée en 15 heures par de la potasse aqueuse en solution dans l'acétone.

**Schéma 6.1**

Les tétrahydropyridines de formule générale (XVI), schéma 6.2, peuvent être préparées à partir de l'acide tétrahydro-4-pyridine carboxylique commercial. L'estérification est effectuée classiquement en présence d'acide para-toluène sulfonique, dans le méthanol, pour conduire à l'intermédiaire (XVI.4) qui est ensuite condensé sur un dérivé halogéné de formule générale (IX) dans des conditions précédemment décrites. L'acide de formule générale (XVI) est obtenu par saponification en présence, par exemple, de LiOH ou de KOH.

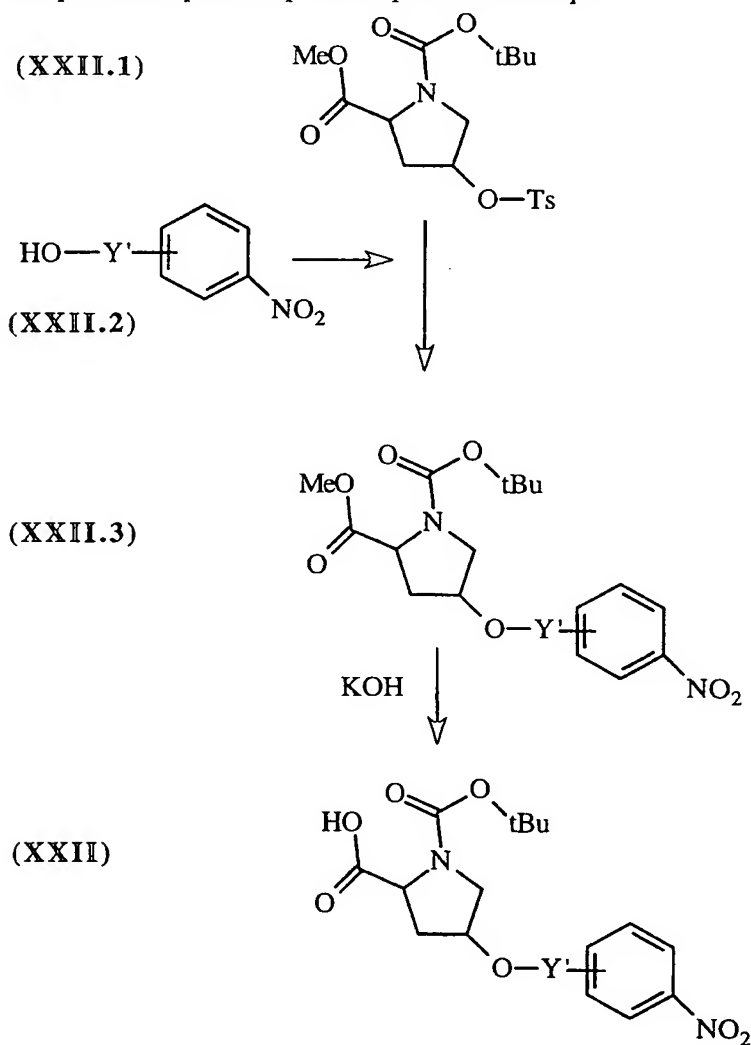


**Schéma 6.2**

**Synthèse des Intermédiaires (XXII) :**

Les synthèses des intermédiaires de formule générale (XXII) sont décrites dans les schémas 10.1 et 10.2.

- La fonction tosylate des dérivés de la proline (L ou D) de formule générale (XXII.1) (Tetrahedron Lett., (1983), 24 (33), 3517-3520), schéma 10.1, est substituée par l'alcoolate des dérivés de formule générale (XXII.2), généré in situ par une base telle que NaH. La substitution est effectuée à 20° C dans un solvant telle que la N-méthylpyrrolidinone qui conduit à une inversion propre de la configuration du carbone siège de la réaction (Tetrahedron Lett., (1983), 24 (33), 3517-3520). Les intermédiaires de formule générale (XXII.3) ainsi obtenus sont ensuite classiquement saponifiés par de la potasse alcoolique.

**Schéma 10.1**

Les intermédiaires de formule générale (XXII) peuvent également être préparés (schéma 10.2) à partir de la condensation de la cystéine (L ou D) sur un aldéhyde de formule générale (XXII.5) selon un protocole expérimental décrit dans la littérature (*J. Org. Chem.*, (1957), **22**, 943-946). L'amine de l'hétérocycle est ensuite protégée sous forme de carbamate pour conduire aux intermédiaires de

5 formule générale (XXII). Les aldéhydes de formule générale (XXII.5), non commerciaux, peuvent être préparés selon *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1973, **1**, 35.

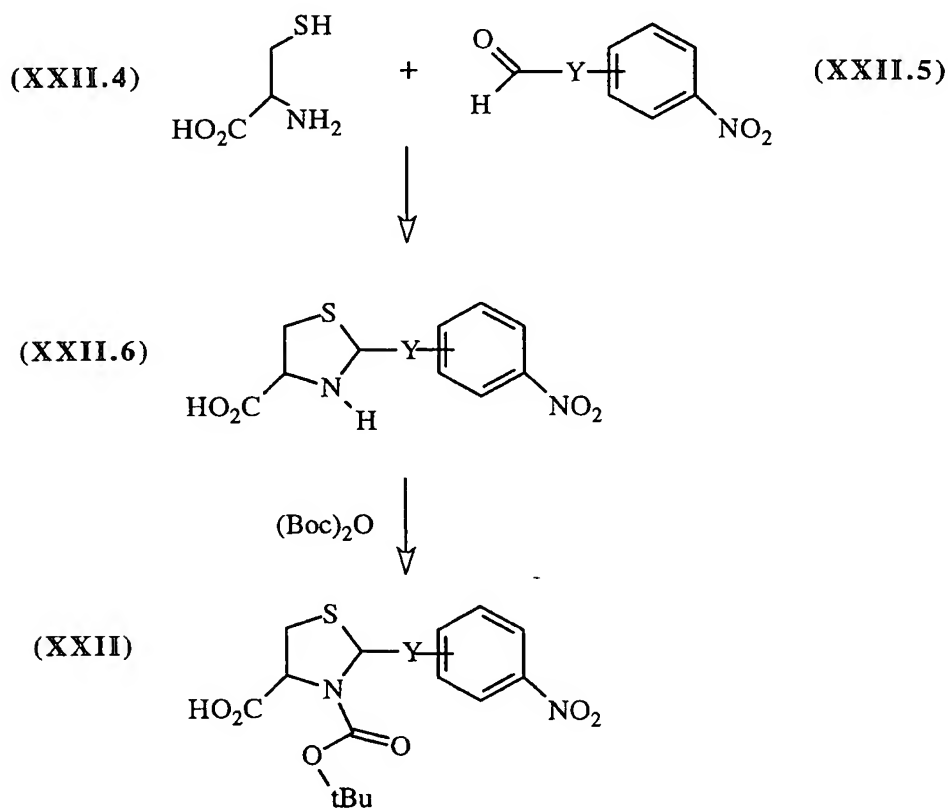


Schéma 10.2

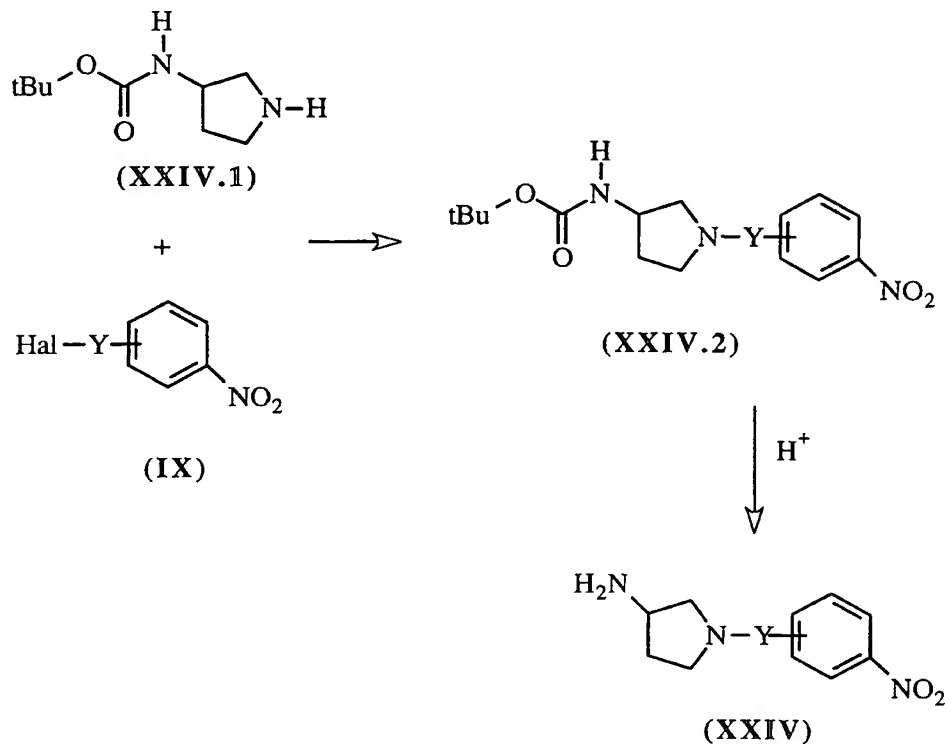
#### Synthèse des Intermédiaires (XXIV) :

La synthèse des intermédiaires de formule générale (XXIV) est décrite dans le schéma 12.1.

La condensation des amines (R ou S) de formule générale (XXIV.1), schéma

15 12.1, sur les dérivés halogénés de formule générale (IX) est effectuée en présence d'une base telle que le carbonate de potassium dans un solvant comme le DMF. Le

produit de condensation (XXIV.2) est ensuite déprotégé en milieu acide pour conduire aux intermédiaires de formule générale (XXIV).



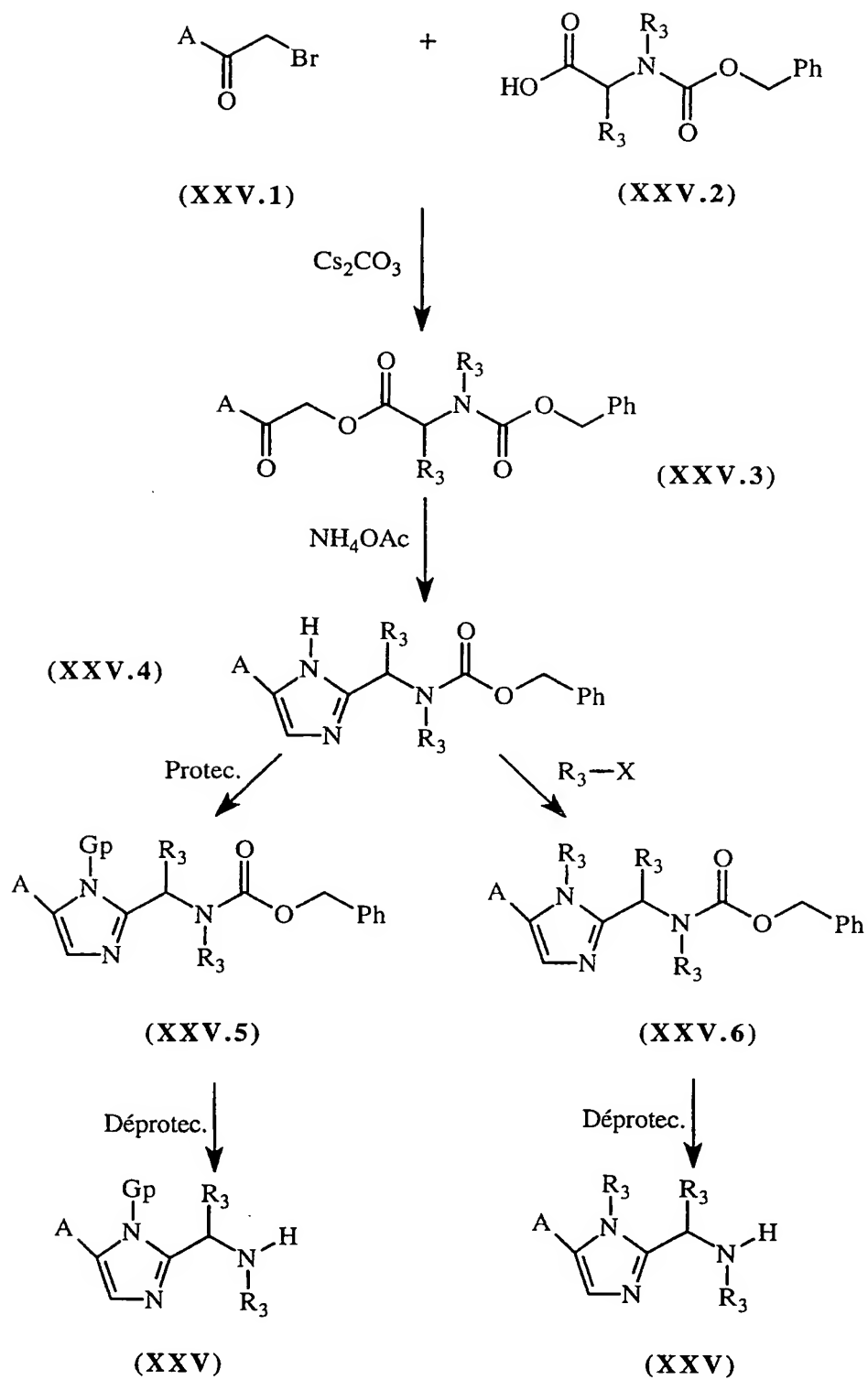
**Schéma 12.1**

## 5 Synthèse des Intermédiaires (XXV) :

Les synthèses des intermédiaires de formule générale (XXV) sont décrites dans les schémas 13.1, 13.2, 13.3 et 13.4.

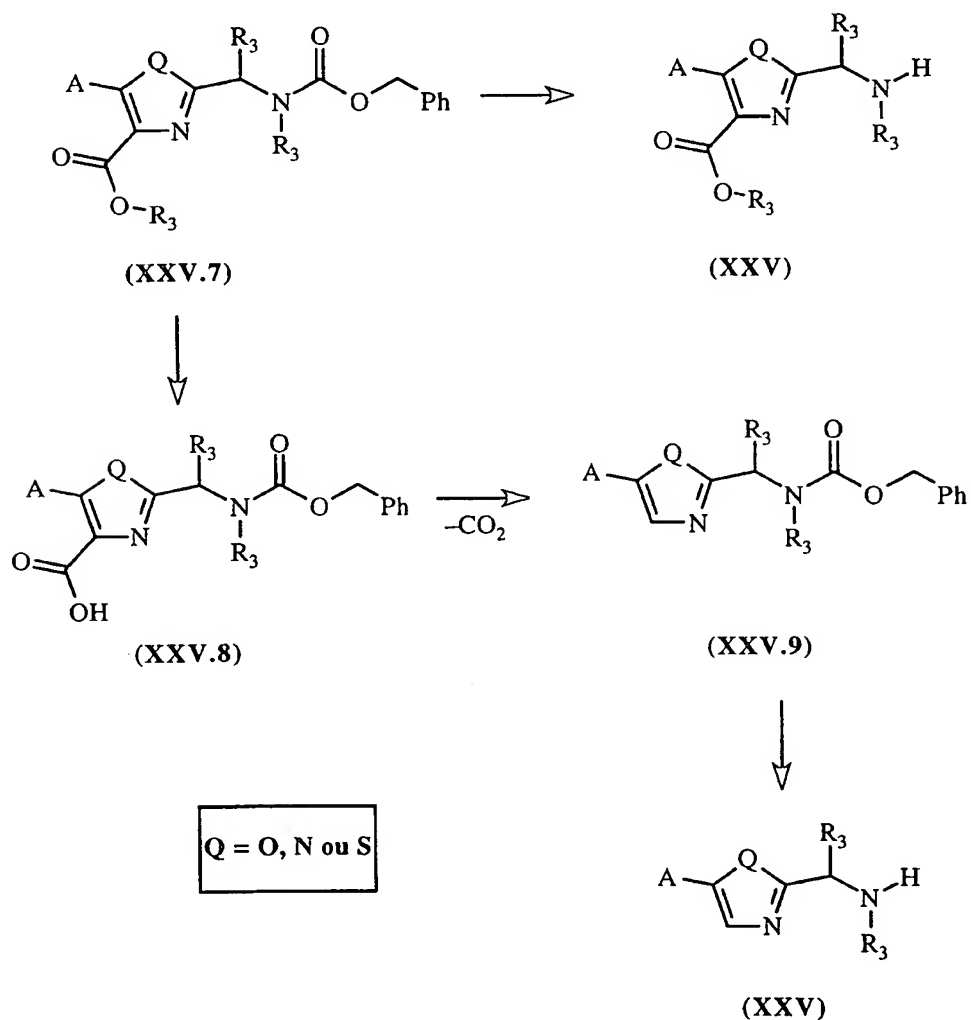
- Les **imidazoles** de formule générale (XXV), schéma 13.1, peuvent être préparés en 4 étapes à partir des composés (XXV.1) et (XXV.2) commerciaux. La
- 10 condensation entre les bromoacétophénone de formule générale (XXV.1) et les acides carboxyliques de formule générale (XXV.2) est effectuée en présence de carbonate de Césium dans le DMF. Le cétoester obtenu (XXV.3) est cyclisé en
- 15 présence de 15 équivalents d'acétate d'ammonium par chauffage dans un mélange de xylènes et élimination simultanée de l'eau formée au cours de la réaction pour conduire aux imidazoles de formule générale (XXV.4). L'azote de l'hétérocycle est ensuite protégé, par exemple à l'aide de 2-(Triméthylsilyl)éthoxyméthyl (SEM) ou par un autre groupe protecteur cité dans : *Protective groups in organic synthesis*, 2d ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991), pour conduire aux intermédiaires de formule générale (XXV.5). La
- 20 libération de l'amine de la chaîne peut être effectuée par hydrogénolyse en présence de Pd/C.

- Alternativement, les intermédiaires de formule générale (XXV.4) peuvent être alkylés en présence d'une base telle que, par exemple,  $K_2CO_3$ , et d'un réactif comme  $R_3-X$  dans un solvant tel que le DMF ou l'acétonitrile pour conduire aux imidazoles de formule générale (XXV.6). La déprotection de la chaîne latérale,
- 5 comme précédemment décrite, permet d'accéder aux intermédiaires de formule générale (XXV).

Schéma 13.1

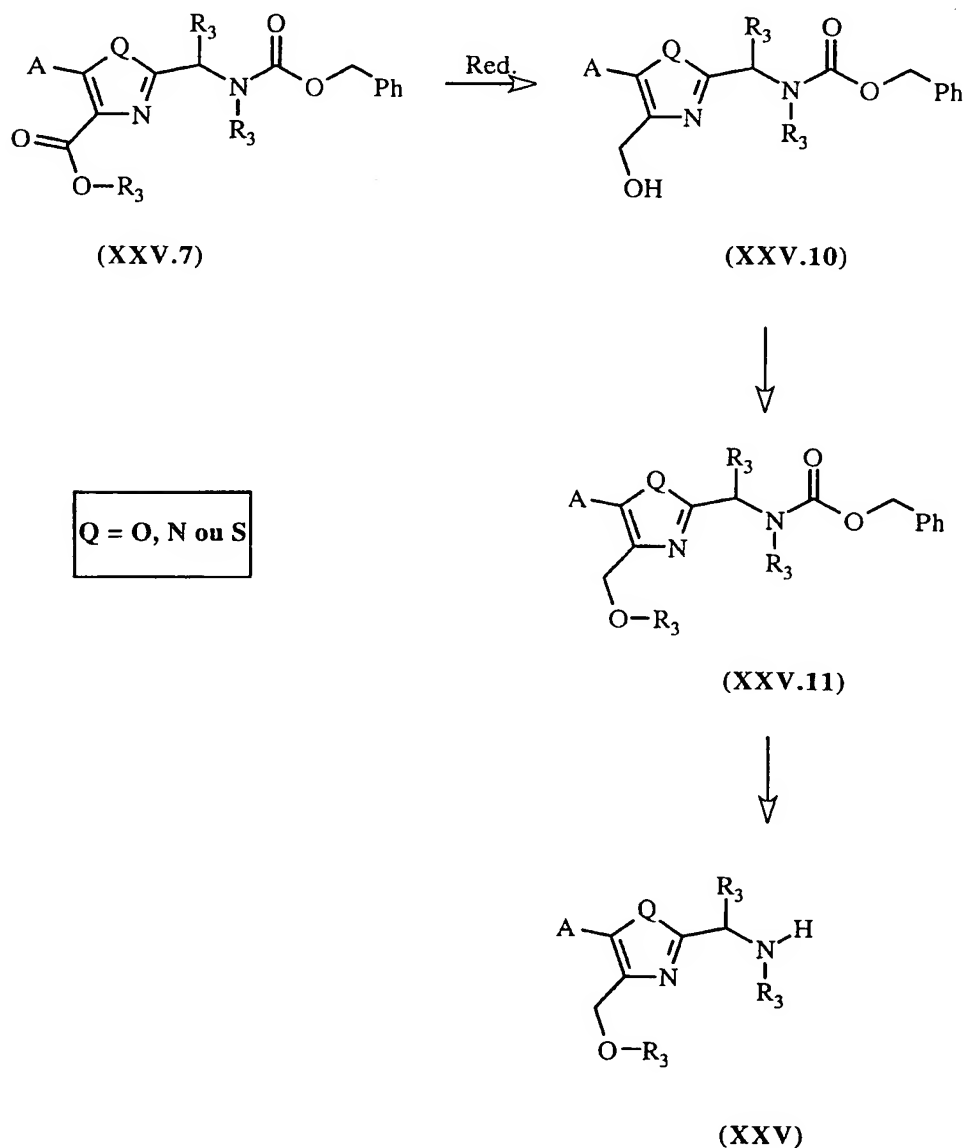
Les intermédiaires de formule générale (XXV) comportant un oxazole, thiazole ou un imidazole sont également accessibles à travers d'autres voies synthétiques telle que celle décrite dans *Bioorg. and Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 915 ou *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 1901. Les intermédiaires de formule générale (XXV.7) ainsi obtenus peuvent être modifiés, schéma 13.2, par saponification suivi d'une décarboxylation, par exemple thermique, pour conduire aux hétérocycles disubstitués de formule générale (XXV.9). La libération de l'amine de la chaîne latérale, comme précédemment décrite, permet d'accéder aux intermédiaires de formule générale (XXV).

5

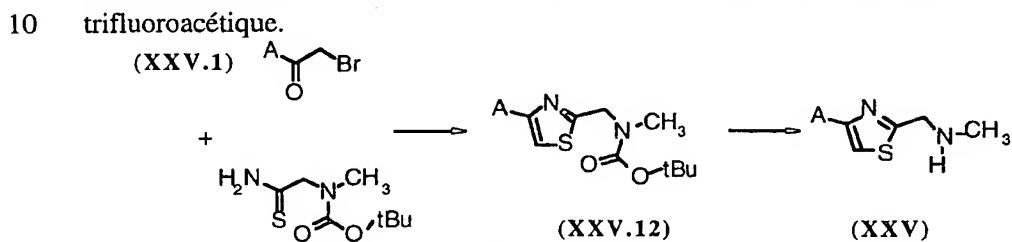




- Alternativement, la fonction carboxylique des hétérocycles de formule générale (XXV.7), peut être réduite, par exemple par  $\text{NaBH}_4$ , pour conduire aux dérivés alcooliques de formule générale (XXV.10), schéma 13.3, qui peuvent être alkylés en présence de  $\text{R}_3\text{-X}$  et d'une base telle que  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans un solvant tel que l'acétonitrile ou le DMF. La libération de l'amine de la chaîne latérale, comme précédemment décrite, permet d'accéder aux intermédiaires de formule générale (XXV).

**Schéma 13.3**

Les thiazoles de formule générale (XXV), schéma 13.4, peuvent également être préparés en 4 étapes à partir du chlorhydrate de sarcosinamide commercial. L'amine est d'abord classiquement protégée sous forme de carbamate de tBu et la fonction carboxamide est transformée en thiocarboxamide en présence du réactif de Lawesson. La formation du cycle thiazole est effectuée par réaction du thiocarboxamide avec l'intermédiaire de formule générale (XXV.1) selon un protocole expérimental décrit dans la littérature (*J. Org. Chem.*, (1995), **60**, 5638-5642). La fonction amine est régénérée par traitement de l'intermédiaire de formule générale (XXV.12) en milieu acide fort tel que, par exemple, l'acide trifluoroacétique.

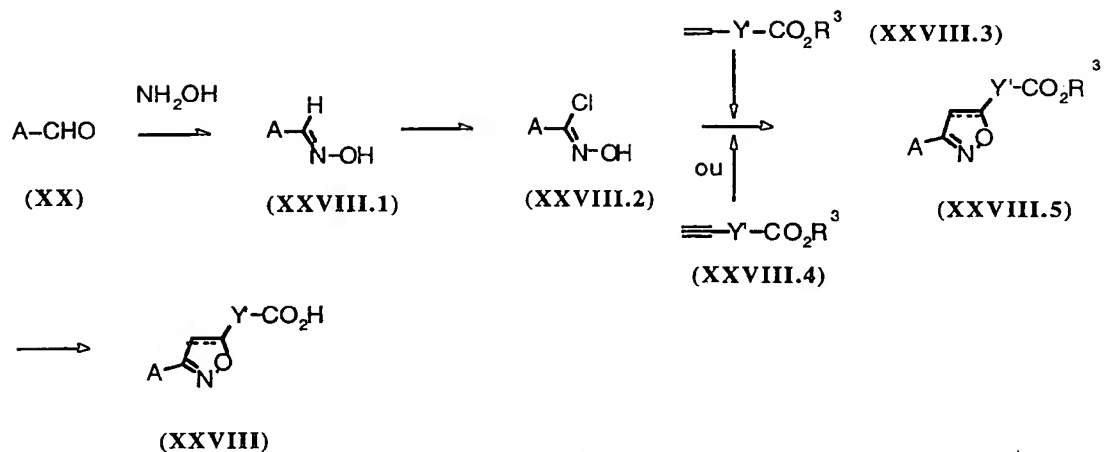


**Schéma 13.4**

#### Synthèse des Intermédiaires (XXVIII) :

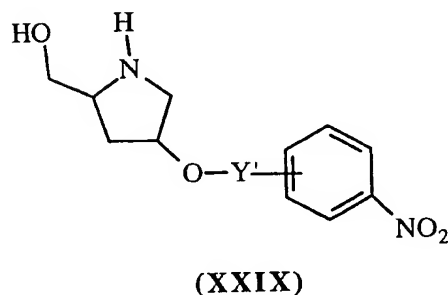
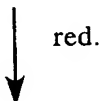
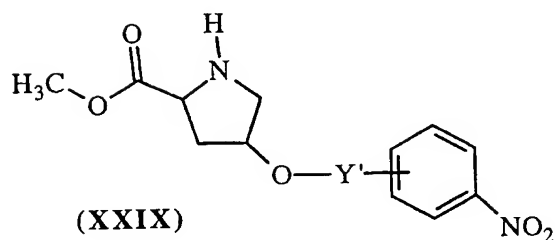
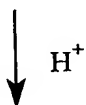
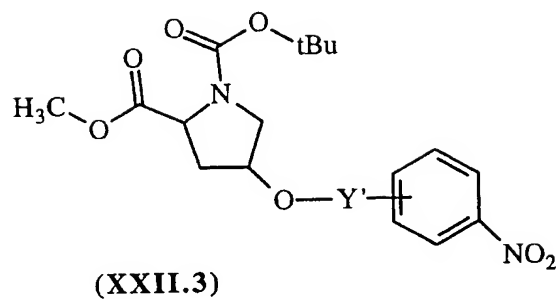
Les isoxazolines et isoxazoles de formule générale (XXVIII), Schéma 17.1, sont préparées par réaction des aldéhydes commerciaux de formule générale (XX) avec le chlorhydrate d'hydroxylamine. L'oxime de formule générale (XXVIII.1) ainsi obtenue est activée sous forme de chlorure d'oxime, de formule générale (XXVIII.2), par réaction avec la N-chlorosuccinimide dans le DMF avant de réagir avec les esters de formule générale (XXVIII.3) pour conduire aux dérivés isoxazolines ou bien avec les esters de formule générale (XXVIII.4) pour conduire aux dérivés isoxazoles selon un protocole expérimental décrit dans la littérature (*Tetrahedron Lett.*, 1996, **37** (26), 4455 ; *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 50-60 et 2064-2084). La saponification des isoxazolines ou isoxazoles de formule générale (XXVIII.5) est ensuite effectuée classiquement dans des conditions précédemment décrites.

Les esters insaturés de formule générale (XXVIII.3) et (XXVIII.4), non commerciaux, peuvent être préparés selon des méthodes décrites dans la littérature (*J. Med. Chem.*, 1987, **30**, 193 ; *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 5017).

**Schéma 17.1****Synthèse des Intermédiaires (XXIX) :**

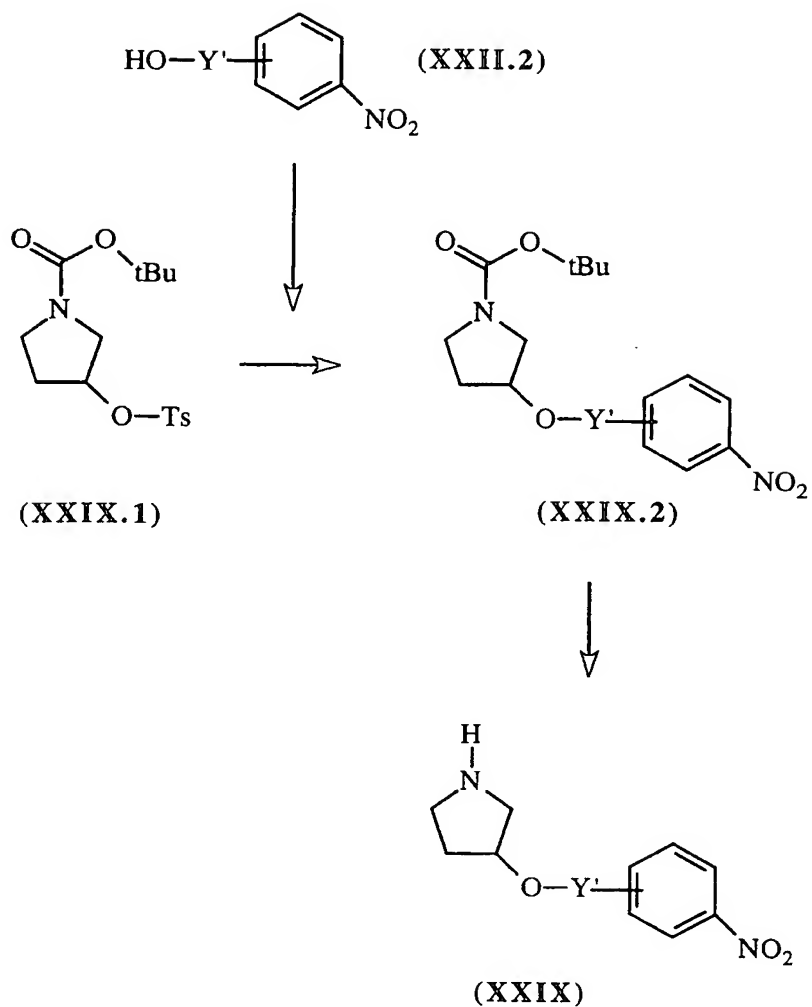
Les synthèses des intermédiaires de formule générale (XXIX) sont décrites dans  
 5 les schémas 18.1, 18.2, 18.3 et 18.4

Les intermédiaires de formule générale (XXIX) peuvent être préparés, schéma  
 18.1, à partir des intermédiaires de formule générale (XXII.3), précédemment  
 décrits, par traitement en milieu acide fort pour régénérer la fonction amine  
 hétérocyclique. La réduction sélective de la fonction carboxylique en présence, par  
 10 exemple, de borohydrure de sodium dans un solvant tel que, par exemple, le THF  
 anhydre, permet d'obtenir l'intermédiaire de formule générale (XXIX) portant une  
 fonction alcool primaire sans toucher le groupement nitro (Rao, A. V. R., *J. Chem.*  
*Soc. Chem. Commun.*, 1992, 11, 859).

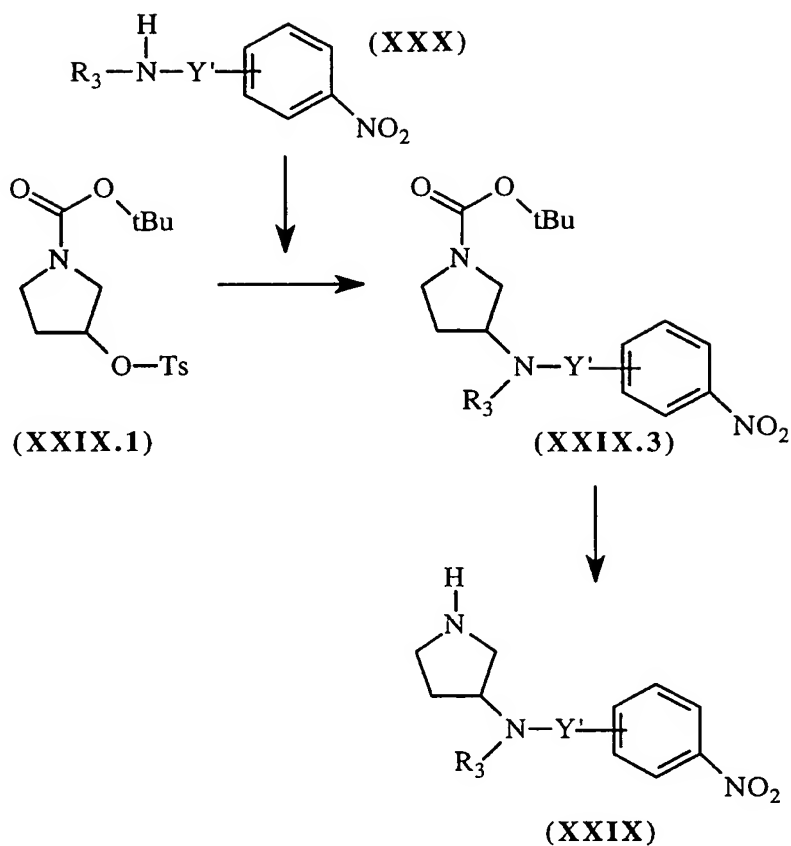


**Schéma 18.1**

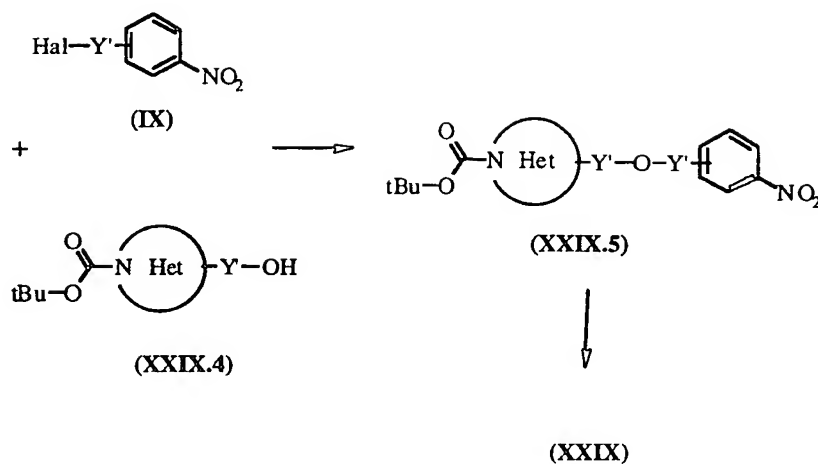
Les intermédiaires de formule générale (XXIX) peuvent également être préparés, schéma 18.2, à partir des intermédiaires de formule générale (XXIX.1) (R ou S) dont la préparation est analogue à celle des composés de formule générale (XXII.1). La condensation des dérivés alcooliques de formule générale (XXII.2) sur les intermédiaires de formule générale (XXIX.1) est également décrite ci-dessus. La libération de l'amine hétérocyclique est effectuée en présence d'une solution organique d'acide fort, par exemple, l'acide trifluoroacétique.

**Schéma 18.2**

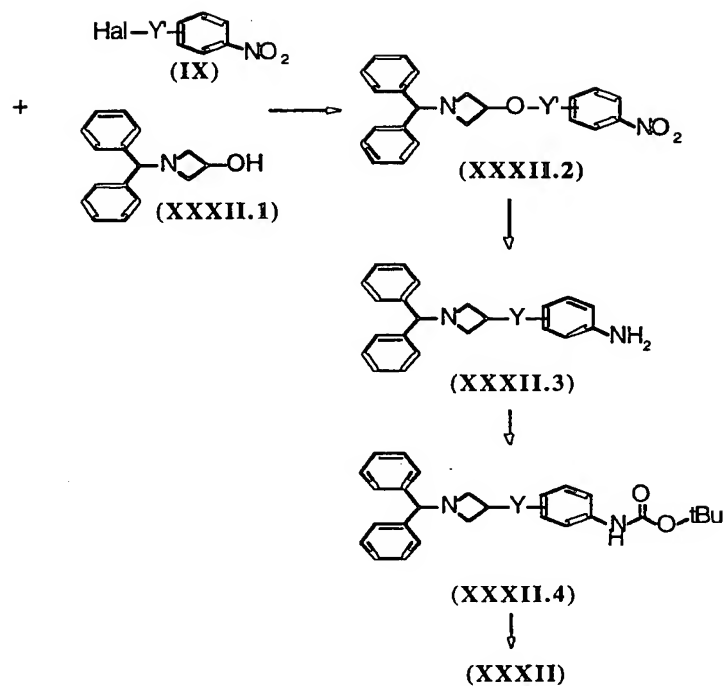
Les amines de formule générale (XXIX), schéma 18.3, sont également accessibles à partir de la substitution des dérivés tosylés de formule générale (XXIX.1) par les amines commerciales de formule générale (XXX). La coupure de la fonction carbamate des intermédiaires de formule générale (XXIX.3) est effectuée comme précédemment décrite.

**Schéma 18.3**

- Les intermédiaires de formule générale (XXIX) peuvent également être préparés, schéma 18.4, par réaction des dérivés halogénés de formule générale (IX) avec un alcool de formule générale (XXIX.4) en présence d'une base telle que par exemple  $tBuO^-K^+$  dans un solvant anhydre tel que le THF. L'intermédiaire de formule générale (XXIX.5) ainsi obtenu est ensuite déprotégé en milieu acide fort (HCl ou TFA).

**Schéma 18.4****Synthèse des intermédiaires (XXXII) :**

- Les intermédiaires de formule générale (XXXII) peuvent être préparés, schéma 20.1, par réaction des dérivés halogénés de formule générale (IX) avec la 1-(diphénylméthyl)-3-hydroxyazétidine commercial (XXXII.1) en présence d'une base telle que par exemple NaH dans un solvant anhydre tel que le THF. Dans ce cas, le groupement nitro de l'intermédiaire de formule générale (XXXII.2) est réduit en présence de SnCl<sub>2</sub>, comme précédemment décrit, pour conduire à l'intermédiaire de formule générale (XXXII.3) dont l'amine est ensuite protégée sous forme d'un carbamate de tButyl. La coupure du groupe protecteur diphénylméthyl est ensuite effectuée classiquement par hydrogènyse en présence de Pd(OH)<sub>2</sub> pour conduire à l'intermédiaire de formule générale (XXXII).

**Schéma 20.1**

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.



**EXEMPLES :**

**Exemple 1 :** Iodhydrate de N-[4-(1H-imidazol-1-yl)phényl]-  
2-thiophèncarboximidamide (1) :

1.1 *1-(4-nitrophényl)-1H-imidazole :*

- 5 9 g (64,5 mmoles) de carbonate de potassium et 5 g (3,75 ml ; 35,2 mmoles) de 1-fluoro-4-nitrobenzène sont ajoutés à une solution de 2 g d'imidazole (29,4 mmoles) dans 14 ml de DMF. Le mélange réactionnel est agité pendant 1,5 heure à 110° C. De l'acétate d'éthyle (50 ml) est ajouté dans le milieu qui est lavé par 3 fois 50 ml d'eau. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide. 4,4 g de produit sont ainsi obtenus (rendement = 80%) sous forme d'huile incolore et utilisés sans autre purification dans les étapes suivantes.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 6,92 (t, 1H, H arom. imidazole), 7,16 (s, 1H, H arom. imidazole), 7,24-7,32-8,18-8,27 (4s, 4H, H arom.), 7,59 (s, 1H, H arom. imidazole).

1.2 *1-(4-aminophényl)-1H-imidazole :*

- 20 Le 1-(4-nitrophényl)-1H-imidazole (4,4 g ; 23,5 mmoles) est mis en solution dans du méthanol anhydre (140 ml) et du palladium sur charbon (0,44 g) est ajouté dans le milieu. L'ensemble est placé sous hydrogène pendant 4 heures. Le catalyseur est filtré et le solvant évaporé à sec. Le produit attendu est obtenu quasi-pur avec un rendement de 89 % (3,3 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 6,61-6,69-6,95-7,05 (4s, 4H, H arom.), 6,88 (t, 1H, H arom. imidazole), 7,07 (s, 1H, H arom. imidazole), 7,52 (s, 1H, H arom. imidazole).

25 1.3 *Iodhydrate de N-[4-(1H-imidazol-1-yl)phényl]-2-thiophèncarboximidamide (1) :*

- 30 Le 1-(4-aminophényl)-1H-imidazole (0,3 g ; 1,7 mmoles) et l'iodhydrate de S-méthyl-2-thiophèncarboximide (0,5 g ; 1,75 mmoles) sont mis en solution dans 1 ml d'isopropanol et 1 ml de DMF et le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à 25° C. Le précipité formé est filtré et lavé par 15 ml de dichlorométhane et 15 ml d'éthanol. Le produit attendu est ainsi obtenu (0,48 g ;

73 %) sous forme salifiée (iodhydrate). Point de fusion : 252-253° C (décomposition).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz,  $\delta$ ) : 7,24 (s, 1H, H arom.), 7,38 (t, 1H, H arom.), 7,55-7,57-7,85-7,87 (4s, 4H, H arom.), 7,89 (s, 1H, H arom.), 8,10 (m, 2H, H arom.), 8,50 (s, 1H, H arom.).  
IR :  $\nu_{C=N}$  (amidine) : 1585 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 2** : N-[4-(3-thiazolidinylméthyl)phényl]-2-thiophénecarboximidamide (2) :

2.1 1-bromométhyl-4-nitrobenzène :

- 10 L'alcool 4-nitrobenzylique (6 g, 39 mmoles) est mis en solution dans du dichlorométhane (100 ml) et additionné de tétrabromure de carbone (14,9 g, 45 mmoles). La triphénylphosphine (11,8 g, 45 mmoles) est ajoutée par parties dans le milieu à 0° C. Puis le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé et le produit obtenu purifié sur gel de silice dans  
15 un mélange acétate d'éthyle / heptane (1/2). Il est obtenu sous forme de cristaux blancs en aiguilles (7,2 g ; 85 %). Point de fusion : 97-98° C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$ ) : 4,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,53-7,61-8,18-8,27 (4 s, 4H, H arom.).

2.2 3-(4-nitrobenzyl)-thiazolidine :

- 20 Un mélange de thiazolidine (0,9 g, 10 mmoles) et de carbonate de potassium (2,5 g, 18 mmoles) dans l'acétonitrile (10 ml) est porté à 70° C. Le 1-bromométhyl-4-nitrobenzène (2 g, 9,2 mmoles) en solution dans de l'acétonitrile (25 ml) est ajouté goutte à goutte et la réaction est maintenue 2 heures au reflux.

- Le précipité formé est filtré, les eaux-mères sont évaporées et le résidu est repris par  
25 50 ml de dichlorométhane et lavé par 3 fois 50 ml d'eau. Les phases organiques sont séchées, évaporées et purifiées sur gel de silice dans un mélange acétate d'éthyle / heptane (1/2). Le produit attendu est obtenu sous forme d'huile incolore (1,5 g, 72 %).

- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$ ) : 3,05 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3,68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-S),  
30 4,04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,53-7,62-8,17-8,26 (4s, 4H, H arom.).

### 2.3 3-(4-aminobenzyl)-thiazolidine :

La 3-(4-nitrobenzyl)-thiazolidine (1,1 g, 5 mmoles) est mise en solution dans 10 ml d'acide chlorhydrique concentré à 0°C. Le chlorure d'étain dihydraté (7,7 g, 34 mmoles) est ajouté par parties. Le mélange est chauffé pendant 2 heures au reflux et l'acide est évaporé sous pression réduite. Le résidu est ensuite repris par 20 ml d'eau et neutralisé par une solution de soude 2N (environ 100 ml). 100 ml de dichlorométhane sont ajoutés au milieu et l'ensemble est filtré sur célite afin d'éliminer les sels en suspension. La phase organique est extraite, lavée par 3 fois 50 ml d'eau, séchée filtrée et évaporée à sec sous pression réduite. Le produit attendu est purifié sur gel de silice dans un mélange dichlorométhane / méthanol (98/2) et obtenu sous forme de poudre beige (0,6 g, 63 %). Point de fusion : 73-74° C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 3,02 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3,44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,66 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,62-6,71-7,10-7,27 (4 s, 4H, H arom.).

### 2.4 [4-(3-thiazolidinylméthyl)phényl]-2-thiophèncarboximidamide (2) :

La 3-(4-aminobenzyl)-thiazolidine (0,6 g, 3 mmoles) et l'iodhydrate de S-méthyl-2-thiophènthiocarboximide (1,14 g, 4 mmoles) sont mis en solution dans 7 ml d'un mélange isopropanol / DMF (2/5). L'ensemble est agité 18 heures à température ambiante. On ajoute ensuite 10 ml d'acétate d'éthyle dans le milieu et on extrait le produit de la réaction par 3 fois 10 ml d'eau. La phase aqueuse est collectée et basifiée par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis le produit est extrait par 3 fois 10 ml d'acétate d'éthyle. Il est purifié sur gel de silice dans un mélange dichlorométhane / méthanol (95/5) et obtenu sous forme de poudre blanche (0,6 g, 65 %). Point de fusion : 161,5-163,5° C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 2,98 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,14 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,85 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,98 (s, 1H, H arom.), 7,00 (s, 1H, H arom.), 7,10 (t, 1H, thiophène), 7,34 (s, 1H, H arom.), 7,36 (s, 1H, H arom.), 7,42 (t, 1H, thiophène), 7,45 (m, 1H, thiophène).  
IR : ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1593 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 3** : Fumarate de N-[4-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)phényl]-  
2-thiophènecarboximidamide (3) :

3.1 *1-(4-nitrophényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine* :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire  
5 1.1, la 1,2,3,6-tétrahydropyridine remplaçant l'imidazole. Huile incolore.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 2,33 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,59 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  
3,90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,90 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,75-6,82-8,07-8,18 (m, 4H,  
H arom.).

3.2 *1-(4-aminophényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine* :

10 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire  
2.3, la 1-(4-nitrophényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine remplaçant la  
3-(4-nitrobenzyl)-thiazolidine. Huile incolore.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 2,31 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,21 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  
3,43 (m, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,84 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,75 (m, 4H,  
15 H arom.).

3.3 *Fumarate de N-[4-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)phényl]-2-  
thiophènecarboximidamide (3)* :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire  
1.3, la 1-(4-aminophényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine remplaçant le  
20 1-(4-aminophényl)-1H-imidazole. Poudre beige. Point de fusion : 193-194° C.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 400 MHz,  $\delta$ ) : 2,23 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,29 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  
3,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,84 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,56 (s, 1H, acide fumarique),  
6,89 (m, 4H, H arom.), 7,13 (m, 1H, H arom.), 7,67 (m, 1H, H arom.),  
7,77 (m, 1H, H arom.).  
25 IR :  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  (amidine) : 1560  $\text{cm}^{-1}$ .

**Exemple 4 :** Chlorhydrate de N-[4-(1H-imidazol-1-yl méthyl)phényl]-  
2-thiophènecarboximidamide (4) :

4.1 1-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazole :

- Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire  
5 1.1, le 1-bromométhyl-4-nitrobenzène remplaçant le 1-fluoro-4-nitrobenzène. Huile incolore.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 5,26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,92 (m, 1H, H imidazole),  
7,16 (m, 1H, H imidazole), 7,59 (m, 1H, H imidazole), 7,24-7,32-8,18-8,27 (4s,  
4H, H arom.).

10 4.2 1-(4-aminobenzyl)-1H-imidazole :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire  
1.2, le 1-(4-nitrobenzyl)-1H-imidazole remplaçant le 1-(4-aminophényl)-1H-  
imidazole. Poudre jaune pâle. Point de fusion : 121-122° C.

- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 2,87 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>),  
15 6,88 (m, 1H, H imidazole), 7,06 (m, 1H, H imidazole), 7,52 (m, 1H, H  
imidazole), 6,60-6,69-6,95-7,05 (4s, 4H, H arom.).

4.3 Chlorhydrate de N-[4-(1H-imidazol-1-yl méthyl)phényl]-  
2-thiophènecarboximidamide (4) :

- Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire  
20 2.4, le 1-(4-aminobenzyl)-1H-imidazole remplaçant la 3-(4-aminobenzyl)-  
thiazolidine. Après salification par une solution molaire de HCl dans l'éther  
diéthylique anhydre, on obtient une poudre beige. Point de fusion : 261-263° C.

- RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz, δ) : 5,12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,46 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>),  
6,83-6,85-7,22-7,24 (4s, 4H, H arom.), 6,90 (s, 1H, H arom.), 7,09 (t, 1H, H  
25 arom.), 7,20 (s, 1H, H arom.), 7,60 (d, 1H, H arom.), 7,74 (s, 2H, H arom.).  
IR : ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1599 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 5 :** N-[4-{2-(3-thiazolidinyl)éthyl}phényl]-  
2-thiophènecarboximidamide (5) :

**5.1 Acide 4-(t-butoxycarbonylamino)-benzèneacétique :**

L'acide para-aminophénylacétique (3 g, 20 mmoles) est dissous dans 60 ml d'un  
5 mélange THF /H<sub>2</sub>O (2/1). On ajoute 11 ml de soude à 10% puis 6 g de di-t-butyl-  
dicarbonate (28 mmoles) en solution dans 50 ml du mélange THF / H<sub>2</sub>O (2/1). On  
agite 18 heures à température ambiante, puis on évapore le THF sous pression  
réduite. Le milieu est ensuite acidifié (pH = 2) par une solution à 10% de sulfate  
acide de potassium (45 ml environ) et le produit de la réaction est extrait par  
10 3 lavages à l'acétate d'éthyle (3 fois 50 ml). Les phases organiques sont séchées et  
évaporées pour donner 4,32 g (87 %) d'acide 4-(t-butoxycarbonylamino)-  
benzèneacétique pur sous forme de poudre beige. Point de fusion.: 149-150° C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,52 (s, 9H, tBu), 3,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>),  
4,12 (s large, 1H, COOH), 6,55 (s, 1H, NH), 7,21 (m, 4H, H arom.).

15 **5.2 (t-butoxycarbonylamino)-benzène éthanol :**

L'acide 4-(t-butoxycarbonylamino)-benzèneacétique (2,9 g, 11,4 mmoles) est  
dissous dans 10 ml de THF anhydre à 0°C et ajouté à une suspension de LiAlH<sub>4</sub>  
(0,52 g, 13,6 mmoles) dans 30 ml de THF. Le mélange réactionnel est agité à  
température ambiante pendant 1,5 heure. On ajoute 50 ml d'acétate d'éthyle puis  
20 20 ml de soude 2N dans le milieu. On extrait le produit attendu de la phase  
organique, qui est ensuite lavée par 3 fois 15 ml d'eau. La phase organique est  
séchée et le solvant évaporé sous pression réduite, puis le produit de la réaction est  
purifié sur gel de silice dans un mélange dichlorométhane / méthanol (95/5). 1,1 g  
(40%) sont ainsi obtenus sous forme d'huile incolore.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,53 (s, 9H, tBu), 2,82 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,83 (q,  
2H, CH<sub>2</sub>-OH), 6,47 (s, 1H, NH), 7,23 (m, 4H, H arom.).

**5.3 (2-bromoéthyl-4-t-butoxycarbonylamino)benzène :**

Le 4-(t-butoxycarbonylamino)-benzène éthanol (0,75 g, 3,1 mmoles) et le  
tétrabromure de carbone (1,2 g, 3,6 mmoles) sont dissous dans 20 ml de  
30 dichlorométhane à 0° C. La triphénylphosphine (0,94 g, 3,6 mmoles) est ajoutée  
par parties et l'ensemble est agité pendant 1 heure à température ambiante. Le  
solvant est évaporé sous pression réduite et le produit obtenu est purifié sur gel de

silice dans un mélange acétate d'éthyle / heptane (1/2). Le 1-(2-bromoéthyl-4-t-butoxycarbonylamino)benzène est obtenu sous forme de poudre blanche (0,8 g, 84%). Point de fusion : 129-130° C.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,52 (s, 9H, tBu), 3,11 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,54 (t, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 6,45 (s, 1H, NH), 7,22 (m, 4H, H arom.).

#### 5.4 3-{2-[4-(t-butoxycarbonylamino)phényl]éthyl}thiazolidine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.2, le (2-bromoéthyl-4-t-butoxycarbonylamino)benzène remplaçant le 1-bromométhyl-4-nitrobenzène. Huile incolore.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,52 (s, 9H, tBu), 2,90 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 4,10 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-S), 6,46 (s, 1H, NH), 7,25 (m, 4H, H arom.).

#### 5.5 3-{2-[4-aminophényl]éthyl}thiazolidine :

15 Dans un ballon de 100 ml contenant une solution de 616 mg (2 mmoles) de l'intermédiaire 5.4 dans 10 ml de dichlorométhane, on ajoute 2,3 g (20 mmoles) d'acide trifluoroacétique. Après une heure d'agitation, à 20° C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous vide. Le résidu est dilué par un mélange de 20 ml de dichlorométhane et 20 ml de soude 4 N. Après décantation, la phase organique est lavée successivement par 3 x 20 ml d'eau suivi de 20 ml de saumure. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et le solvant évaporé  
20 sous pression réduite pour obtenir une huile incolore avec un rendement de 72 %.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 2,85 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 4,15 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-S), 7,25 (m, 4H, H arom.).

#### 5.6 [4-{2-(3-thiazolidinyl)éthyl}phényl]-2-thiophénecarboximidamide (5) :

25 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.4, la 3-{2-[4-aminophényl]éthyl}thiazolidine remplaçant la 3-(4-aminobenzyl)-thiazolidine. Poudre beige. Point de fusion : 60,5-61,5° C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz, δ) : 2,65 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,82 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,91 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,13 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,13 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-S), 6,93-6,95-7,19-7,21 (4s, 4H, H arom.), 7,09 (t, 1H, H thiophène), 7,44 (m, 2H, H thiophène).

30 IR : ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1591 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 6 :** Iodhydrate de N-{4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]phényl}-  
2-thiophénecarboximidamide (6) :

6.1 1-[2-[4-(*t*-butoxycarbonylamino)phényl]éthyl]-1H-imidazole :

Dans un ballon de 100 ml, on mélange 2,5 g (18 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> avec 680 mg  
5 (10 mmoles) d'imidazole dilué dans 10 ml d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est  
chauffé à 70° C avant addition, goutte à goutte, d'une solution de 2 g (9,2 mmoles)  
de 1-bromométhyl-4-nitrobenzène en solution dans 25 ml d'acétonitrile. Après  
deux heures d'agitation à cette température, le mélange réactionnel est refroidi et  
filtré pour éliminer l'insoluble. Le filtrat est concentré sous vide et le résidu dilué  
10 dans 50 ml de dichlorométhane. La solution organique est successivement lavée par  
3 x 50 ml d'eau et 50 ml de saumure. Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtration, la  
phase organique est concentrée sous vide et le résidu purifié sur colonne de silice  
(éluant : dichlorométhane/méthanol : 95/5). Huile marron.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,50 (s, 9H, tBu), 2,90 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,10 (t,  
15 2H, CH<sub>2</sub>), 6,50 (s, 1H, NH), 7,05 (m, 4H, H arom.), 6,85 (m, 1H, H  
imidazole.), 7,03 (s, 1H, H imidazole.), 7,32 (m, 1H, H imidazole).

6.2 1-[2-(4-aminophényl)éthyl]-1H-imidazole :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire  
5.5, la 1-[2-[4-(*t*-butoxycarbonylamino)phényl]éthyl]-1H-imidazole remplaçant la  
20 3-[2-[4-(*t*-butoxycarbonylamino)phényl]éthyl]thiazolidine. Huile incolore.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 2,90 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,35 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>),  
4,10 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,70 (m, 4H, H arom.), 6,85 (m, 1H, H imidazole.), 7,03 (s,  
1H, H imidazole.), 7,32 (m, 1H, H imidazole).

6.3 Iodhydrate de N-{4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]phényl}-  
25 2-thiophénecarboximidamide (6) :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire  
1.3, la 1-[2-(4-aminophényl)éthyl]-1H-imidazole remplaçant la  
1-(4-aminophényl)-1H-imidazole. Poudre beige. Point de fusion : 214-215° C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz, δ) : 3,11 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,33 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,29 (m,  
30 6H, H arom.), 7,99 (m, 1H, H arom.), 8,70 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>).

IR : ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1597 cm<sup>-1</sup>.



**Exemple 7 :** Fumarate de N-{4-[2-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)éthyl]phényl}-2-thiophèncarboximidamide (7) :

7.1 1-[2-[4-(t-butoxycarbonylamino)phényl]éthyl]-1,2,3,6-tétrahydropyridine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire  
5 6.1, la 1,2,3,6-tétrahydropyridine remplaçant la thiazolidine. Huile incolore.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,57 (s, 9H, tBu), 2,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,70 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 3,00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,72 (m, 2H, CH=CH), 6,48 (s, 1H, NH), 7,10 (m, 4H, H arom.).

7.2 1-[2-(4-aminophényl)éthyl]-1,2,3,6-tétrahydropyridine :

10 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 5.5, la 1-[2-[4-(t-butoxycarbonylamino)phényl]éthyl]-1,2,3,6-tétrahydropyridine remplaçant la 3-[2-[4-aminophényl]éthyl]thiazolidine. Huile incolore.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 3,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,80 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 4,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,57 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,90 (m, 2H, CH=CH), 8,00 (m,  
15 4H H arom.).

7.3 Fumarate de N-{4-[2-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)éthyl]phényl}-2-thiophèncarboximidamide (7) :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire  
1.3, la 1-[2-(4-aminophényl)éthyl]-1,2,3,6-tétrahydropyridine remplaçant la  
20 1-(4-aminophényl)-1H-imidazole. Poudre blanche. Point de fusion : 128-129° C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz, δ) : 2,19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,83 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 3,25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,72 (m, 2H, CH=CH), 6,58 (s, 3H, acide fumarique), 6,81-6,83-7,18-7,20 (4s, 4H, H arom.), 7,10 (t, 1H, H thiophène), 7,63 (m, 1H, H thiophène), 7,75 (m, 1H, H thiophène).  
25 IR : ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1620 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 8 :** N-[4-(3-thiazolidinylcarbonylméthyl)phényl]-2-thiophèncarboximidamide (8) :

8.1 3-[[4-(t-butoxycarbonylamino)phényl]méthylcarbonyl]thiazolidine :

L'acide 4-(t-butoxycarbonylamino)-benzèneacétique (1,4 g, 5,6 mmoles),  
30 intermédiaire 5.1, et le carbonyldiimidazole (0,9 g, 5,6 mmoles) sont dissous dans

15 ml de THF. La réaction est maintenue pendant 1 heure à température ambiante, puis la thiazolidine (0,5 g, 5,6 mmoles), en solution dans le THF (5 ml), est ajoutée dans le milieu. L'ensemble est agité à nouveau pendant 2 heures à température ambiante. On évapore les solvants sous pression réduite, puis on reprend le résidu avec 25 ml de dichlorométhane et on lave par 3 fois 15 ml d'eau. La phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite. La 3-[(4-(t-butoxycarbonylamino)phényl)méthylcarbonyl]thiazolidine est obtenue sous forme de poudre blanche (1,43 g, 79 %) et sera utilisée sans autre purification dans les étapes suivantes. Point de fusion : 223-224° C.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,51 (s, 9H, tBu), 3,00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-S), 3,67 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-S), 3,88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4,52 (d, J = 16 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CO), 6,52 (s large, 1H, NH), 7,26 (m, 4H, H arom.).

### 8.2 3-[(4-aminophényl)méthylcarbonyl]thiazolidine :

15 La 3-[(4-aminophényl)méthylcarbonyl]thiazolidine est obtenue sous forme d'huile incolore avec un rendement de 44 % en suivant le mode opératoire décrit pour l'intermédiaire 5.5.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,62 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 2,98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-S), 3,61 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-S), 3,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4,52 (d, J = 16 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CO), 6,61-6,69-7,01-7,09 (4 s, 4H, H arom.).

### 20 8.3 [4-(3-thiazolidinylcarbonylméthyl)phényl]-2-thiophénecarboximidamide (8) :

Le mode opératoire utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.4, la 3-[(4-aminophényl)méthylcarbonyl]thiazolidine remplaçant la 3-(4-aminobenzyl)-thiazolidine. La base libre est obtenue avec un rendement de 64 %. Point de fusion : 163,0-163,5° C.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 3,01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-S), 3,69 (d, J = 6 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-S), 3,75-3,88 (2 t, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4,55 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-CO), 4,87 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,95-6,97-7,22-7,24 (4 s, 4H, H arom.), 7,08 (t, 1H, thiophène), 7,43 (m, 2H, thiophène).

IR : ν<sub>C=O</sub> (amide) : 1630 cm<sup>-1</sup>; ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1577 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 9 :** Fumarate de N-(4-  
{[2-thiazolidinyl]carbonylaminométhyl}phényl)-  
2-thiophènegarboximidamide (9) :

9.1 *Acide 3-(t-butoxycarbonyl)thiazolidine-2-carboxylique :*

- 5 L'acide thiazolidine-2-carboxylique (2 g, 15 mmoles) est agité en présence de di-t-butyl dicarbonate selon le mode opératoire décrit pour l'intermédiaire 5.1. L'acide 3-(t-butoxycarbonyl)thiazolidine-2-carboxylique est obtenu sous forme d'huile jaune pâle avec un rendement de 97 % (3,4 g) et sera utilisé tel quel dans les étapes suivantes.
- 10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 1,46 (s, 9H, tBu), 3,10 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ,  $\text{CH-S}$ ), 3,85 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ).

9.2 *(4-nitrobenzyl)-3-(t-butoxycarbonyl)thiazolidine-2-carboxamide :*

- L'acide 3-(t-butoxycarbonyl)thiazolidine-2-carboxylique (1 g, 4,3 mmoles) et le carbonyldiimidazole (0,7 g, 4,3 mmoles) sont dissous dans du THF (10 ml). Le
- 15 mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante. Le chlorhydrate de la 4-nitrobenzylamine (0,81 g, 4,3 mmoles) et la triéthylamine (0,6 ml, 0,43 g, 4,3 mmoles) en suspension dans 10 ml d'un mélange THF et DMF (1/1) sont ajoutés à la solution précédente et l'ensemble est chauffé au reflux pendant 5 heures. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite. Le résidu est
- 20 repris par 25 ml d'acétate d'éthyle et lavé par 3 fois 15 ml d'eau. La phase organique est séchée et le solvant évaporé sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice dans un mélange dichlorométhane / méthanol (95/5). Le N-(4-nitrobenzyl)-3-(t-butoxycarbonyl)thiazolidine-2-carboxamide est obtenu sous forme d'huile jaune pâle avec un rendement de 80 % (1,25 g).
- 25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 1,45 (s, 9H, tBu), 3,09 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ,  $\text{CH-S}$ ), 3,86 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 4,57 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 6,60 (s large, 1H, NH), 7,41-7,50-8,14-8,23 (4s, 4H, H arom.).

9.3 *(4-aminobenzyl)-3-(t-butoxycarbonyl)thiazolidine-2-carboxamide :*

- On ajoute une pointe de spatule de Nickel de Raney à une solution de 1,25 g
- 30 (3,4 mmoles) de N-(4-nitrobenzyl)-3-(t-butoxycarbonyl)thiazolidine-2-carboxamide dans 2,5 ml de méthanol. L'ensemble est porté au reflux et l'hydrate d'hydrazine (1,75 ml) est ajouté goutte à goutte dans le milieu. La réaction est

maintenue 1 heure au reflux, puis, près retour à température ambiante, le catalyseur est filtré et abondamment rincé par du méthanol. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le résidu est repris par du dichlorométhane (20 ml) et lavé par 3 fois 15 ml d'eau. La phase organique est séchée et le solvant évaporé sous  
5 pression réduite. Le N-(4-aminobenzyl)-3-(t-butoxycarbonyl)thiazolidine-2-carboxamide est obtenu sous forme d'un solide inerte jaune (0,815 g, 71 %) ; il sera utilisé dans les étapes suivantes sans autre purification.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 1,43 (s, 9H, tBu), 3,08 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ),  
3,67 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ , CH-S), 4,36 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 6,05 (s large, 1H,  
10 NH), 6,60-6,69-7,04-7,12 (4 s, 4H, H arom.).

9.4 [4-[[3-(t-butoxycarbonyl)-2-thiazolidinyl]carbonylaminométhyl]phényl]-  
2-thiophèncarboximidamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire  
2.4, la N-(4-aminobenzyl)-3-(t-butoxycarbonyl)thiazolidine-2-carboxamide  
15 remplaçant la 3-(4-aminobenzyl)-thiazolidine. Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 77 %.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 1,45 (s, 9H, tBu), 3,14 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ,  
CH-S), 3,84 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 4,46 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 4,83 (s large, 2H,  
NH $_2$ ), 6,27 (s large, 1H, NH), 7,22 (m, 7H, H arom.).

20 9.5 Fumarate de N-(4-[[2-thiazolidinyl]carbonylaminométhyl]phényl)-  
2-thiophèncarboximidamide (9) :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire  
5.5, la [4-[[3-(t-butoxycarbonyl)-2-thiazolidinyl]carbonylaminométhyl]phényl]-  
2-thiophèncarboximidamide remplaçant la  
25 3-[2-[4-aminophényl]éthyl]thiazolidine. Le composé attendu est obtenu sous forme de base libre avec un rendement de 34 %. Il est salifié par un équivalent d'acide fumarique dans l'éthanol à reflux. Point de fusion : 167-168° C.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 400 MHz,  $\delta$ ) : 2,78 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ), 3,06 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ),  
3,28 (s large, 1H, CH-S), 4,26 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 4,86 (s large, 1H, NH),  
30 6,45 (s large, 2H, NH $_2$ ), 6,81-6,83-7,19-7,21 (4 s, 4H, H arom.), 7,10 (t, 1H, thiophène), 7,61 (d, 1H, thiophène), 7,74 (m, 1H, thiophène), 8,53 (t, 1H, NH-CO).

IR :  $\nu_{\text{C=O}}$  (amide) : 1624  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (amidine) : 1584  $\text{cm}^{-1}$ .

**Exemple 10** : Iodhydrate de N-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-  
5-[4-{imino(2-thiényle)-méthylamino}phényl]-2-furanne  
carboxamide (**10**) :

10.1 2,6-di-t-butyl-4-nitrophénol :

- 5 Le 2,6-di-t-butylphénol (8 g, 39 mmoles) est dissous dans 25 ml de cyclohexane à 10° C. Un mélange (1/1) acide nitrique / acide acétique (5 ml) est ajouté goutte à goutte dans le milieu réactionnel maintenu à cette température. On agite ensuite pendant 15 minutes à température ambiante, puis on filtre le précipité formé, on le rince par de l'eau et du pentane. Le 2,6-di-t-butyl-4-nitrophénol obtenu (6,34 g, 10 65 %) est séché à l'étuve et sera utilisé sans autre purification dans les étapes suivantes. Poudre jaune pâle. Point de fusion : 167-168° C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,48 (s, 18H, 2tBu), 5,93 (s, 1H, OH), 8,13 (s, 2H, H arom.).

10.2 2,6-di-t-butyl-4-aminophénol :

- 15 Le 2,6-di-t-butyl-4-nitrophénol (6,3 g, 25 mmoles) est dissous dans du méthanol (100 ml). On ajoute 0,6 g de palladium sur charbon (10 %) et on place l'ensemble sous atmosphère d'hydrogène sous 2 bar de pression. Le catalyseur est filtré et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'heptane et filtré. On obtient ainsi le 2,6-di-t-butyl-4-aminophénol (2,7 g, 48 %) qui sera utilisé sans 20 autre purification dans les étapes suivantes. Poudre rose. Point de fusion : 123-124° C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 6,60 (s, 2H, Ph) ; 4,65 (s large, 1H, OH) ; 3,15 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 1,42 (s, 18H, 2 tBu).

10.3 N-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-5-(4-nitrophényl)-2-furanne  
25 carboxamide :

- Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 8.1, le 2,6-di-t-butyl-4-aminophénol et l'acide 5-(4-nitrophényl)-2-furanne carboxylique remplaçant respectivement la thiazolidine et l'acide 4-(t-butoxycarbonylamino)-benzèneacétique. Le composé attendu est obtenu sous 30 forme d'une huile incolore avec un rendement de 56 %.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 100 MHz, δ) : 1,41 (s, 18H, 2tBu), 6,91 (s, 1H, OH), 7,42 (m, 4H, H arom.), 7,54 (s, 2H, H arom.), 8,30 (m, 4H, H arom.), 10,11 (s, 1H, NH).

10.4 *N*-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxyphényl)-5-(4-aminophényl)-2-furanne  
carboxamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.2, le *N*-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxyphényl)-5-(4-nitrophényl)-2-furanne carboxamide remplaçant le 1-(4-nitrophényl)-1H-imidazole. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 59 %.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 100 MHz, δ) : 1,41 (s, 18H, 2 tBu), 4,70 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,91 (s, 1H, OH), 7,50 (m, 4H, H arom.), 7,54 (s, 2H, H arom.), 8,20 (m, 4H, H arom.).

10 10.5 *Iodhydrate de N*-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxyphényl)-5-[4-{imino(2-thiényl)-méthylamino}phényl]-2-furanne carboxamide (10) :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.3, le *N*-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxyphényl)-5-(4-aminophényl)-2-furanne carboxamide remplaçant le 1-(4-aminophényl)-1H-imidazole. Le produit attendu est obtenu sous forme salifiée avec un rendement de 27 %. Point de fusion : 273-274° C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz, δ) : 1,40 (s, 18H, 2tBu), 6,90 (s, 1H, OH), 7,45 (m, 5H, H arom.), 7,54 (s, 2H, H arom.), 8,15 (m, 4H, H arom.), 9,05-9,90 (2 s larges, 2H, NH<sub>2</sub>), 10,01 (s, 1H, NH-CO), 11,57 (s, 1H, HI).

20 IR : ν<sub>OH</sub> : 3423-3242 cm<sup>-1</sup>; ν<sub>C=O</sub> (amide) : 1646 cm<sup>-1</sup>; ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1554 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 11** : Chlorhydrate de 3-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxyphényl)-1-[4-{imino(2-thiényl)-méthylamino}phényl]-2,5-imidazolidinedione (11) :

25 11.1 (3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxyphényl)aminoacétate d'éthyle :

1 g (4,5 mmoles) de 2,6-di-*t*-butyl-4-aminophénol (intermédiaire 10.2) et 0,65 g d'acétate de sodium (7,9 mmoles) sont mis en suspension dans 1 ml d'éthanol. On ajoute ensuite le bromoacétate d'éthyle (0,94 g, 5,65 mmoles) dans le milieu et on chauffe l'ensemble à 65° C pendant 2 heures. On verse le mélange réactionnel sur 30 20 ml d'eau glacée et on extrait le produit de la réaction par du dichlorométhane (3 fois 15 ml). Les phases organiques sont séchées et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est passé sur gel de silice dans du dichlorométhane. On obtient une huile incolore constituée d'un mélange de 2 composés : le produit de

mono et double substitution. Le mélange de ces 2 composés est engagé sans autre purification dans l'étape suivante.

11.2 (3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-(4-nitrophénylcarbamoyl)aminoacétate d'éthyle :

- 5 1,13 g (4,2 mmoles) de l'intermédiaire 11.1 et 0,69 g (4,23 mmoles) de 4-nitrophénylisocyanate sont dissous dans 9 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité pendant 2,5 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu passé sur gel de silice dans du dichlorométhane. On isole ainsi 0,66 g de (3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-  
10 (4-nitrophénylcarbamoyl)aminoacétate d'éthyle pur sous forme d'huile incolore. (Rendement sur les 2 étapes : 31 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,30 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,46 (s, 18H, 2tBu), 4,23 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4,38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-CO), 5,50 (s, 1H, OH), 6,75 (s large, 1H, NH), 7,28 (s, 2H, H arom.), 7,40-7,50-8,10-8,20 (4s, 4H,  
15 H arom.).

11.3 (3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-1-(4-nitrophényl)-2,5-imidazolidinedione :

- On dissout 0,66 g (1,4 mmole) de l'intermédiaire 11.2 dans 10 ml d'éthanol à 50° C et l'ensemble est chauffé à cette température pendant 2 heures. Le précipité  
20 formé est filtré et lavé par de l'éthanol froid. Le composé obtenu est investi directement dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,47 (s, 18H, 2tBu), 4,51 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CO), 5,27 (s, 1H, OH), 7,33 (s, 2H, H arom.), 7,77-7,86-8,32-8,41 (4s, 4H, H arom.).

25 11.4 (3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-1-(4-aminophényl)-2,5-imidazolidinedione :

- Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.2, le 3-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-1-(4-nitrophényl)-2,5-imidazolidinedione remplaçant le 1-(4-nitrophényl)-1H-imidazole. Le composé  
30 attendu est obtenu sous forme d'un précipité blanc avec un rendement de 87 %. Il est investi sans purification supplémentaire dans l'étape suivante.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) : 1,47 (s, 18H, 2tBu), 4,45 (s, 2H, N- $\text{CH}_2$ -CO), 5,18 (s, 1H, OH), 6,70-6,80-7,16-7,23 (4s, 4H, H arom.), 7,39 (s, 2H, H arom.).

11.5 Chlorhydrate de 3-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-1-[4-{imino(2-thiényl)-méthylamino}phényl]-2,5-imidazolidinedione (II) :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.4, le 3-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-1-(4-aminophényl)-2,5-imidazolidinedione remplaçant la 3-(4-aminobenzyl)-thiazolidine. La base libre est salifiée par traitement avec une solution 1N d'éther chlorhydrique. On obtient le chlorhydrate avec un rendement de 53 %. Point de fusion : 258-265° C.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 400 MHz,  $\delta$ ) : 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 4,65 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,08 (s, 1H, OH), 7,40 (m, 3H, H arom.), 7,61 (s, 4H, H arom.), 8,21 (m, 2H, H arom.), 9,20-9,95 (2s larges, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 11,75 (s, 1H, HCl).  
IR :  $\nu_{\text{OH}}$  : 3637-3437  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=O}}$  (imidazolidinedione) : 1712  $\text{cm}^{-1}$  ;  
 $\nu_{\text{C=O}}$  (amidine) : 1598  $\text{cm}^{-1}$ .

**Exemple 12** : Chlorhydrate de 2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-3-[4-{imino(2-thiényl)-méthylamino}phényl]-4-thiazolidinone (12) :

12.1 2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-3-(4-nitrophényl)-4-thiazolidinone :

5 g de 3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzaldéhyde (21 mmoles) et 2,95 g de para-nitroaniline (21 mmoles) sont dissous dans 50 ml de toluène anhydre. On ajoute 0,5 ml d'acide acétique glacial et on porte l'ensemble au reflux pendant 24 heures. On ajoute ensuite 1,96 g d'acide mercaptoacétique (21 mmoles) dans le milieu et on poursuit le reflux encore 24 heures. Après retour à température ambiante, on lave le mélange réactionnel par de l'eau (3 fois 30 ml), après décantation, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est purifié sur gel de silice dans un mélange acétate d'éthyle / heptane (1/4) et on obtient 1,33 g de 2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-3-(4-nitrophényl)-4-thiazolidinone pure sous forme d'huile incolore (15 %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 1,36 (s, 18H, 2tBu), 3,91 (s, 2H, CH-S), 5,28 (s, 1H, CH-S), 6,20 (s, 1H, OH), 7,03 (s, 2H, H arom.), 7,38-7,48-8,11-8,20 (4 s, 4H, H arom.).



12.2 2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-3-(4-aminophényl)-4-thiazolidinone :

1,3 g de 2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-3-(4-nitrophényl)-4-thiazolidinone (3 mmoles) et 3,4 g (15 mmoles) de chlorure d'étain dihydraté sont dissous dans 25 ml d'acétate d'éthyle. La réaction est maintenue pendant 2 heures à 70° C.

- 5 Après retour à température ambiante, le mélange est versé sur une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le produit attendu est ensuite extrait dans la phase organique puis celle-ci est lavée par 3 fois 10 ml d'eau. La 2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-3-(4-aminophényl)-4-thiazolidinone est purifiée sur gel de silice dans un mélange acétate d'éthyle / heptane (1/1) et obtenue sous forme d'huile  
10 beige avec un rendement de 69 % (0,82 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,37 (s, 18H, 2tBu), 3,64 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-S), 5,22 (s, 1H, CH-S), 5,91 (s, 1H, OH), 6,51-6,59-6,78-6,86 (4 s, 4H, H arom.), 7,04 (s, 2H, H arom.).

12.3 Chlorhydrate de 2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-3-[4-{imino(2-thiényl)-méthylamino}phényl]-4-thiazolidinone (12) :

- Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.4, la 2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-3-(4-aminophényl)-4-thiazolidinone remplaçant la 3-(4-aminobenzyl)-thiazolidine. Le composé attendu est obtenue sous forme salifiée (chlorhydrate) par traitement de la base libre par une  
20 solution 1N d'éther chlorhydrique avec un rendement de 43 %. Point de fusion : 58-61° C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz, δ) : 1,32 (s, 18H, 2tBu), 3,93 (m, 2H, CH-S), 6,57 (s, 1H, CH-S), 7,08 (s, 2H, H arom.), 7,41 (m, 5H, H arom.), 8,15 (m, 2H, H arom.), 9,10-9,90 (2s larges, 2H, NH<sub>2</sub>), 11,45 (s large, 1H, HCl).

- 25 IR : ν<sub>OH</sub> : 3624-3423 cm<sup>-1</sup>; ν<sub>C=O</sub> (thiazolidinone) : 1679-1658 cm<sup>-1</sup>; ν<sub>C=N</sub> (amidine) : 1568 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 13 :** Fumarate de 5-[(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)méthylène]-1-méthyl-3-[4-{imino(2-thiényl)méthylamino}phényl]-2,4-imidazolidinedione (13) :

30 13.1 1-Méthyl-3-(4-nitrophényl)-2,4-imidazolidinedione :

0,47 g d'ester éthylique de sarcosine, HCl (3 mmoles) est dissous dans 5 ml de dichlorométhane et additionné de 0,42 ml (3 mmoles) de triéthylamine. 0,5 g de 4-nitrophénylisocyanate (3 mmoles) en solution dans 5 ml de dichlorométhane est

ajouté goutte à goutte dans le mélange précédent et l'ensemble est maintenu 30 minutes à température ambiante. La solution organique est ensuite lavée par de l'eau (3 fois 10 ml) puis séchée et le solvant évaporé sous pression réduite.

Le résidu est repris par 10 ml d'éthanol et l'ensemble est chauffé au reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le précipité formé est filtré. La 1-méthyl-3-(4-nitrophényl)-2,4-imidazolidinedione est ainsi obtenue avec un rendement de 72% (0,5 g) et sera utilisée sans autre purification dans l'étape suivante.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 3,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,09 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,70-7,79-8,27-8,37 (4 s, 4H, H arom.).

13.2 5-[(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)méthylène]-1-méthyl-3-(4-nitrophényl)-2,4-imidazolidinedione :

L'intermédiaire 13.1 (0,5 g, 2,13 mmoles), le 3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzaldéhyde (0,5 g, 2,13 mmoles) et la  $\beta$ -alanine (0,123 g, 1,4 mmoles) sont dissous dans de l'acide acétique (10 ml). La réaction est maintenue au reflux pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, 40 ml d'eau sont ajoutés dans le milieu et l'ensemble est agité pendant 1 heure. Le précipité formé est filtré et lavé par de l'eau. Le filtrat est concentré sous vide et le résidu d'évaporation purifié sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 4/1). Les fractions pures sont collectées et concentrées à sec pour conduire au produit attendu avec un rendement de 32 % (0,3 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 1,49 (s, 18H, 2tBu), 3,35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5,59 (s, 1H, OH), 6,40 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 7,75-7,84-8,31-8,40 (4 s, 4H, H arom.), 7,92 (s, 2H, H arom.).

13.3 5-[(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)méthylène]-1-méthyl-3-(4-aminophényl)-2,4-imidazolidinedione :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 12.2, la 5-[(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)méthylène]-1-méthyl-3-(4-nitrophényl)-2,4-imidazolidinedione remplaçant la 2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-3-(4-nitrophényl)-4-thiazolidinone. Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 45 %.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 1,47 (s, 18H, 2tBu), 3,30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5,51 (s, 1H, OH), 6,28 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 6,69-6,78-7,12-7,21 (4 s, 4H, H arom.), 7,91 (s, 2H, H arom.).

13.4 Fumarate de 5-[(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)méthylène]-1-méthyl-3-[4-  
5 {imino(2-thiényl)méthylamino]phényl]-2,4-imidazolidinedione (13) :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.4, la 5-[(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)méthylène]-1-méthyl-3-(4-aminophényl)-2,4-imidazolidinedione remplaçant la 3-(4-aminobenzyl)-thiazolidine. Le composé attendu est obtenu sous forme salifiée (fumarate) par  
10 traitement de la base libre par un équivalent d'acide fumarique dans l'éthanol à chaud avec un rendement de 35%. Point de fusion : 54,5-57,5° C.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 400 MHz,  $\delta$ ) : 1,40 (s, 18H, 2tBu), 3,22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,59 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 6,61 (s, acide fumarique), 6,97-6,99-7,30-7,32 (4 s, 4H, H arom.), 7,11 (t, 1H, thiophène), 7,64 (d, 1H, thiophène), 7,79 (m, 1H,  
15 thiophène), 7,96 (s, 2H, H arom.).

IR :  $\nu_{\text{OH}}$  : 3618-3433  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  (imidazolidinedione) : 1711  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  (amidine) : 1585  $\text{cm}^{-1}$ .

**Exemple 14 :** Chlorhydrate de 2-(S)-4-(S)-N-[4-hydroxy-3,5-bis-  
(1,1-diméthyléthyl)-phényl]-4-{4-  
20 [(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}-prolinamide (14) :

14.1 Ester méthylique de la 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-  
4-(4-nitrophénoxy)-proline :

A une suspension, refroidie à 0°C, de 1,23 g (30,7 mmoles) de NaH à 60 % en suspension dans 30 ml de N-méthyl-2-pyrrolidinone anhydre, sous atmosphère  
25 inerte, on additionne lentement une solution de 4,37 g (30,7 mmoles) de 4-nitrophénol dans 30 ml de N-méthyl-2-pyrrolidinone anhydre. Après une heure d'agitation à 0° C, on ajoute le dérivé de la proline (6g, 15 mmoles) en une portion. Le mélange réactionnel est agité à 20° C pendant 15 heures suivi de chauffage à 80°C pendant 2 heures pour achever la réaction. Après retour à 20° C, 200 ml  
30 d'acétate d'éthyle et 100 ml de soude 1N sont ajoutés au milieu. Après décantation, la phase organique est lavée successivement par des solutions diluées de soude 1N jusqu'à extraction complète du dérivé phénolique n'ayant pas réagi, 2 x 100 ml d'eau et 100 ml de saumure. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec, sous pression réduite, pour conduire à une huile

jaune claire qui cristallise spontanément à l'air. Les cristaux sont collectés et lavés par 3 x 50 ml d'éther éthylique. Après séchage, on obtient des cristaux incolores avec un rendement de 63 %. Point de fusion : 155-157° C.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz, δ) : 1,34-1,40 (2s, 9H, tBu) ; 2,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N) ; 3,58-3,63 (2s, 3H, O-CH<sub>3</sub>) ; 4,40 (m, 1H, CH-CO<sub>2</sub>) ; 5,22 (m, 1H, HC-O) ; 7,63 (m, 4H, Ph).

14.2 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-4-(4-nitrophénoxy)-proline :

10 Dans un ballon de 100 ml contenant 2,87 g (7,84 mmoles) du composé 14.1 dans 40 ml d'éthanol on ajoute 730 mg (environ 16 mmoles) de potasse diluée dans 5 ml d'eau, à 20° C. Après 15 heures d'agitation, le mélange réactionnel est dilué par 100 ml d'acétate d'éthyle, acidifié à 0° C par une solution 12N d'HCl et décanté. La phase organique est lavée par 50 ml d'eau suivie de 50 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, la solution organique est filtrée et concentrée à sec sous vide. On obtient 2,67 g d'une poudre blanche qui est utilisée directement dans  
15 l'étape suivante sans purification supplémentaire.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,50 (s, 9H, tBu) ; 2,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N) ; 4,60 (m, 1H, CH-CO<sub>2</sub>) ; 5,07 (m, 1H, HC-O) ; 7,58 (m, 4H, Ph) ; 8,95 (s large, 1H, CO<sub>2</sub>H).

20 14.3 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-4-(4-nitrophénoxy)-prolinamide :

A une solution de 1,99 g (5,64 mmoles) de l'intermédiaire 14.2, de 1,25 g (5,64 mmoles) de l'intermédiaire 10.2 et de 845 mg (6,20 mmoles) d'hydroxybenzotriazole dans 25 ml de DMF, à 0° C, on ajoute 1,28 g (6,20 mmoles) de dicyclohexylcarbodiimide. Après 24 heures d'agitation à 20° C,  
25 le mélange réactionnel est filtré et le précipité lavé par de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est dilué par 100 ml d'acétate d'éthyle et lavé successivement par 2 x 40 ml de soude 1N, 2 x 40 ml d'eau et 40 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, la solution organique est filtrée et concentrée à sec sous vide pour donner une huile marron qui est purifiée sur colonne de silice (éluant heptane/acétate  
30 d'éthyle : 1/1). Les fractions pures sont collectées et après concentration sous vide, on obtient 1,35 g (43 %) d'une poudre beige. Point de fusion : 117-120° C.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 1,20-1,70 (m, 27 H, 3 x tBu) ; 2,68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 3,80 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ) ; 4,58 (m, 1H,  $\text{CH-CO}_2$ ) ; 5,10 (m, 2H, OH,  $\text{HC-O}$ ) ; 7,25-7,28 (2s, 2H,  $\text{Ph-OH}$ ) ; 7,51 (m, 4H,  $\text{Ph-NO}_2$ ) ; 8,00 (s large, 1H,  $\text{NHCO}$ ).

5 14.4 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-4-(4-aminophénoxy)-prolinamide :

10 Dans un autoclave équipé d'un barreau magnétique, on dissout 1,35 g (2,4 mmoles) de l'intermédiaire 14.3 dans 30 ml d'éthanol en présence d'1/2 spatule de Pd/C à 10 %. Le mélange réactionnel est agité sous 1,5 bar d'hydrogène pendant 3 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous vide. Le résidu est repris par un mélange 1/1 éther éthylique /heptane et après cristallisation, il est filtré et rincé à l'aide d'heptane. On obtient une poudre beige avec un rendement de 60 %. Point de fusion : 112-113° C.

15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 1,20-1,70 (m, 27 H, 3 x tBu) ; 2,55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 3,50 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ) ; 3,75 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ) ; 4,48 (m, 1H,  $\text{CH-CO}_2$ ) ; 4,80 (m, 1H,  $\text{HC-O}$ ) ; 5,10 (s, 1H, OH) ; 6,65 (m, 4H,  $\text{Ph-NH}_2$ ) ; 7,28 (m, 2H,  $\text{Ph-OH}$ ) ; 8,00 (s large, 1H,  $\text{NHCO}$ ).

20 14.5 Chlorhydrate de 2-(S)-4-(S)-N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-4-[4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phénoxy]-prolinamide (14) :

25 On chauffe à 50° C, pendant 48 heures, le mélange de 694 mg (1,32 mmole) de l'intermédiaire 14.4 en présence de 376 mg (1,32 mmole) de iodhydrate de S-méthyl-2-thiophènethiocarboximide en solution dans 15 ml d'isopropanol. Le mélange réactionnel est ensuite concentré à sec sous vide et le résidu d'évaporation suspendu dans 50 ml d'acétate d'éthyle. Après addition de 50 ml d'une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  la phase organique est décantée et successivement lavée par 25 ml d'une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 50 ml d'eau et 50 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de sodium, la solution organique est filtrée et concentrée à sec sous vide pour donner une poudre jaune qui est purifiée sur colonne de silice  
30 (éluant : acétate d'éthyle). Les fractions pures sont collectées et après concentration sous vide, on obtient 686 mg (82 %) d'une poudre beige qui est immédiatement dissoute dans 5 ml d'une solution 4M d'HCl dans du 1,4-dioxane. Après 15 heures d'agitation à 20° C, on ajoute 20 ml d'éther éthylique sec au mélange réactionnel. Le précipité apparu est alors filtré, rincé par 2 x 25 ml d'éther éthylique

sec et séché à l'étuve pour conduire à 270 mg d'une poudre beige. Point de fusion : 233,5-235° C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz,  $\delta$ ) : 1,37 (s, 18H, 2 x tBu) ; 2,61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N) ; 4,56 (m, 1H, CH-CO<sub>2</sub>) ; 5,25 (m, 1H, HC-O) ; 6,92 (s, 1H, OH) ; 7,21 (m, 4H, Ph-N) ; 7,38 (m, 1H, thiophène) ; 7,45 (s, 2H, Ph-OH) ; 8,18 (m, 2H, thiophène) ; 8,78 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 9,09 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 9,80 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 10,68 (c, 1H, CONH) ; 11,42 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>).

IR :  $\nu_{OH}$  : 3624-3420 cm<sup>-1</sup> ;  $\nu_{C=O}$  (amide) : 1653 cm<sup>-1</sup> ;  $\nu_{C=N}$  (amidine) : 1610 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 15** : Chlorhydrate de 5,6-dihydro-N-

{4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phényl}-1-(2H)-pyridine  
carboxamide (15) :

15.1 5,6-dihydro-N-(4-nitrophényl)-1-(2H)-pyridine carboxamide :

Sous atmosphère d'argon, dans un tricol de 100 ml, on dissout 900 mg (5 mmoles) de 4-nitrophénylisocyanate dans 17 ml de DMF sec. A cette solution, on ajoute en une seule fois, 0,45 ml (5 mmoles) de 1,2,3,6-tétrahydropyridine et on maintient l'agitation pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est alors concentré à sec sous vide et le résidu d'évaporation déposé sur une colonne de gel de silice. Après élution par un mélange heptane/acétate d'éthyle : 4/6, les fractions pures sont collectées et concentrées sous pression réduite pour conduire à 860 mg (70 %) d'une poudre jaune vif. Point de fusion : 169-170° C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 100 MHz,  $\delta$ ) : 2,29 (m, 2H, =CH-CH<sub>2</sub>) ; 3,69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N) ; 4,10 (m, 2H, =CH-CH<sub>2</sub>-N) ; 5,91 (m, 2H, CH=CH) ; 8,09 (m, 4H, Ph) ; 9,32 (s large, 1H, NHCO).

15.2 N-(4-aminophényl)-5,6-dihydro-1-(2H)-pyridine carboxamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 12.2, la 5,6-dihydro-N-(4-nitrophényl)-1-(2H)-pyridine carboxamide remplaçant la 2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-3-(4-nitrophényl)-4-thiazolidinone. On obtient une huile brune avec un rendement de 36 %.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O, 400 MHz,  $\delta$ ) : 2,20 (m, 2H, =CH-CH<sub>2</sub>) ; 3,59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N) ; 3,95 (m, 2H, =CH-CH<sub>2</sub>-N) ; 5,84 (m, 2H, CH=CH) ; 6,90 (m, 4H, Ph) ; 9,32 (s large, 1H, NHCO).

15.3 *Chlorhydrate de 5,6-dihydro-N-{4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phényl}-1-(2H)-pyridine carboxamide (15) :*

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 14.5, la N-(4-aminophényl)-5,6-dihydro-1-(2H)-pyridine carboxamide remplaçant  
5 la 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-4-(4-aminophénoxy)-prolinamide . On obtient après salification, au moyen d'une solution d'HCl 1M dans l'éther éthylique, une poudre jaune pâle avec un rendement de 55 %. Point de fusion : 230-231° C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz,  $\delta$ ) : 2,16 (m, 2H, =CH-CH<sub>2</sub>) ; 3,59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N) ; 3,98 (m, 2H, =CH-CH<sub>2</sub>-N) ; 5,80 (m, 2H, CH=CH) ; 7,52 (m, 4H, Ph) ; 7,38 (s, 1H, thiophène) ; 8,16 (m, 2H, thiophène) ; 8,78 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 8,81 (s, 1H, CONH) ; 9,73 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>) ; 11,41 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>).

IR :  $\nu_{C=O}$  (urée) : 1637 cm<sup>-1</sup> ;  $\nu_{C=N}$  (amidine) : 1583 cm<sup>-1</sup>.

15 **Exemple 16 :** Fumarate de N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-2-(R,S)-{4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phényl}-4-(R)-thiazolidine carboxamide (16) :

16.1 *Acide 2-(R,S)-(4-nitrophényl)-4-(R)-thiazolidine carboxylique :*

On dissout 3 g (17,08 mmoles) du chlorhydrate de L-Cystéine et 2,18 g (22,2 mmoles) d'acétate de sodium dans 75 ml d'eau. La solution est agitée vigoureusement pendant l'addition, en une portion, de 3,10 g (20,5 mmoles) de 4-nitrobenzaldéhyde en solution dans 80 ml d'éthanol à 95 %. Dans cette solution  
20 jaune pâle apparaît rapidement un précipité blanc qui se forme en abondance. L'agitation est maintenue pendant une heure, le mélange réactionnel est ensuite refroidi à 0° C et filtré. Le précipité est successivement rincé par 200 ml d'eau,  
25 100 ml d'éthanol froid et 100 ml d'éther éthylique. Après séchage, on obtient une poudre blanche avec un rendement de 87%. Point de fusion : 120-121° C.

RMN <sup>1</sup>H (Acétone D<sub>6</sub>, 100 MHz,  $\delta$ ) : 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-S) ; 4,25 (m, 1H, CH-CO) ; 4,75 (bosse, 2H, CO<sub>2</sub>H + NH) ; 5,86 (s, 1H, N-CH-S) ; 8,20 (m,  
30 4H, Ph).

16.2 *Acide 3-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-2-(R,S)-(4-nitrophényl)-4-(R)-thiazolidine carboxylique :*

- Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 5.1, l'acide 2-(R,S)-(4-nitrophényl)-4-(R)-thiazolidine carboxylique remplaçant l'acide 4-(t-butoxy-carbonylamino)-benzèneacétique. On obtient une poudre jaune pâle avec un rendement de 59 %. Point de fusion : 145-146° C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,35 (m, 9H, tBu) ; 3,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-S) ; 4,95 (m, 1H, CH-CO) ; 6,10 (m, 1H, N-CH-S) ; 8,00 (m, 4H, Ph) ; 10,00 (s large, 1H, CO<sub>2</sub>H).

- 10 16.3 *3-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-2-(R,S)-(4-nitrophényl)-4-(R)-thiazolidine carboxamide :*

- Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 14.3, l'acide 3-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-2-(R,S)-(4-nitrophényl)-4-(R)-thiazolidine carboxylique remplaçant la 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-4-(4-nitrophénoxy)-proline. On obtient une poudre blanche avec un rendement de 41 %. Point de fusion : 226-227° C.

- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,45 (m, 27H, 3 x tBu) ; 3,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-S) ; 5,00 (m, 1H, CH-CO) ; 5,15 (s, 1H, OH) ; 6,10 (s large, 1H, N-CH-S) ; 7,30 (s, 2H, Ph-OH) ; 7,92 (m, 4H, Ph-NO<sub>2</sub>) ; 8,60 (s large, 1H, CONH).

16.4 *3-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-2-(R,S)-(4-aminophényl)-4-(R)-thiazolidine carboxamide :*

- 25 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 12.2, la 3-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-2-(R,S)-(4-nitrophényl)-4-(R)-thiazolidine carboxamide remplaçant la 2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-3-(4-nitrophényl)-4-thiazolidinone. Le produit attendu est obtenu sous forme d'une poudre jaune pâle  
30 avec un rendement de 21 %. Point de fusion : 196-198° C.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 1,40 (m, 27H, 3 x tBu) ; 3,50 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-S} + \text{NH}_2$ ) ; 5,00 (m, 1H,  $\text{CH-CO}$ ) ; 5,10 (s, 1H, OH) ; 6,01 (s large, 1H,  $\text{N-CH-S}$ ) ; 6,98 (m, 4H,  $\text{Ph-NH}_2$ ) ; 7,25 (s, 2H,  $\text{Ph-OH}$ ) ; 8,50 (s large, 1H, CONH).

5 16.5 Fumarate de N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-2-(R,S)-  
{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-4-(R)-thiazolidine carboxamide  
(16) :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 14.5, l'intermédiaire 16.4 remplaçant la 2-(S)-4-(S)-  
10 1-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-4-(4-aminophénoxy)-prolinamide. Le composé 16.5 obtenu sous forme de base libre est ensuite salifié en présence d'acide fumarique à reflux de l'éthanol pendant 30 minutes. On obtient une poudre jaune avec un rendement global de 30 %. Point de fusion : 201-204° C.

15 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 400 MHz,  $\delta$ ) : 1,37 (s, 18H, 2 x tBu) ; 3,17 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ) ; 3,29 (s large, 1H, NH thiazolidine) ; 3,91 (m,  $\text{H}$ ,  $\text{CH-CO}$ ) ; 4,31 (m,  $\text{H}$ ,  $\text{CH-CO}$ ) ; 5,59 (s,  $\text{H}$ ,  $\text{N-CH-S}$ ) ; 5,67 (s,  $\text{H}$ ,  $\text{N-CH-S}$ ) ; 6,61 (s, 2H, fum.) ; 6,74 (m, 2H,  $\text{NH}_2$  amidine) ; 7,11 (m, 1H, thiophène) ; 7,19 (m, 4H,  $\text{Ph-N}$ ) ; 7,42 (s, 2H,  $\text{Ph-OH}$ ) ; 7,62 (m, 1H, thiophène) ; 7,73 (s large, 1H, thiophène) ;  
20 9,69 (s,  $\text{H}$ , CONH) ; 9,95 (s,  $\text{H}$ , CONH).  
IR :  $\nu_{\text{OH}}$  : 3625-3421  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=O}}$  (amide) : 1652  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=N}}$  (amidine) : 1604  $\text{cm}^{-1}$ .

Exemple 17 : Iodhydrate de N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-2-  
{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-4-thiazolecarboxamide  
25 (17) :

17.1 4-nitrobenzène-carbothioamide :

A une solution de 4,15 g (25 mmoles) de 4-nitrobenzamide dans 100 ml de dioxanne-1,4, on ajoute 6,06 g (15 mmoles) de réactif de Lawesson. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant deux heures. Après retour à température  
30 ambiante, la solution est versée dans 150 ml d'eau et extraite par 5 fois 100 ml d'acétate d'éthyle. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide pour conduire à une huile jaune qui est purifiée sur une colonne de gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 1/1). Les fractions

pures sont collectées et concentrées sous vide, on obtient 3,26 g d'une poudre jaune avec un rendement de 72%. Point de fusion : 165-167°C.

#### 17.2 2-(4-nitrophényl)-4-thiazolecarboxylate d'éthyle :

Dans un ballon contenant 100 ml de DMF, on introduit successivement 3,26 g (17,9 mmoles) de l'intermédiaire 17.1 et 2,26 ml (18 mmoles) de bromopyruvate d'éthyle. Après agitation du mélange réactionnel à 23°C, pendant 1 heure, la solution est concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est dissous dans 150 ml de dichlorométhane et lavé successivement par 100 ml d'eau et 100 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de magnésium et filtration, la solution organique est concentrée sous vide. La poudre obtenue est alors agitée en présence de 100 ml d'un mélange (3/1) de toluène et d'éthanol, filtrée et rincée par 25 ml du même mélange de solvants. On obtient 3,2 g (60%) d'une poudre beige. Point de fusion : 156-158°C.

#### 17.3 Acide 2-(4-nitrophényl)-4-thiazolecarboxylique :

A une solution de l'intermédiaire 17.2 (2,15g, 7,25 mmoles) dans 100 ml d'acétone, à 23°C, on ajoute goutte-à-goutte une solution de 0,82 g (14,5 mmoles) de KOH dans 5 ml d'eau. Après agitation pendant une nuit, le précipité formé est filtré et rincé par 10 ml d'acétone. Ce précipité est repris par un mélange de 100 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml d'une solution 1M d'HCl. Après décantation, la phase aqueuse est réextraite par 25 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont collectées et lavées successivement par 25 ml d'eau et 50 ml de saumure. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide pour conduire à une poudre jaune avec un rendement de 93%. Point de fusion : 250-252°C.

#### 17.4 N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-2-(4-nitrophényl)-4-thiazolecarboxamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 14.3, l'intermédiaire 17.3 remplaçant l'intermédiaire 14.2. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre jaune avec un rendement de 51%. Point de fusion : 262-264°C. RMN <sup>1</sup>H (acétone d<sub>6</sub>, 100 MHz, δ) : 1,60 (s, 18H, 2 tBu), 6,12 (s, 1H, OH), 8,21 (m, 2H, H arom.), 8,50 (s, 4H, H arom.), 8,60 (s, 1H, thiazole), 9,93 (s large, 1H, CO-NH).

17.5 *N*-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-2-(4-aminophényl)-4-thiazolecarboxamide :

A une solution de l'intermédiaire 17.4 (1,50g, 3,18 mmoles) dans 50 ml d'un mélange acétate d'éthyle/éthanol/acétone (2/1/2), on introduit 3,59 g (16 mmoles) de SnCl<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 5 heures et finalement après refroidissement, concentré de moitié sous vide. Le résidu d'évaporation est ensuite versé dans 50 ml d'eau froide, le précipité qui se forme est dilué par 100 ml d'acétate d'éthyle et 25 ml d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. Le mélange trouble est filtré sur célite et le filtrat est décanté. La phase organique est lavée successivement par 50 ml d'eau et 50 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de magnésium et filtration, la solution organique est concentrée sous vide pour conduire à une poudre jaune vif qui est purifiée par lavage à l'aide d'un mélange Et<sub>2</sub>O/Heptane (90/10). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre jaune pâle avec un rendement de 55%. Point de fusion : 267-268°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,49 (s, 18H, 2 tBu), 4,00 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 5,11 (s, 1H, OH), 6,72 (m, 2H, H arom.), 7,60 (s, 2H, H arom.), 7,81 (m, 2H, H arom.), 8,05 (s, 1H, thiazole), 9,10 (s large, 1H, CO-NH).

17.6 *Iodhydrate de N*-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-2-[4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl]-4-thiazolecarboxamide (17) :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.3, l'intermédiaire 17.5 remplaçant l'intermédiaire 1.2. On obtient une poudre jaune avec un rendement de 27%. Point de fusion : 270-272°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 6,89 (s, 1H, OH), 7,41 (m, 1H, H arom.), 7,63 (m, 4H, H arom.), 8,11 (m, 1H, H arom.), 8,20 (m, 1H, H arom.), 8,36 (m, 2H, H arom.), 8,48 (s, 1H, H arom.), 9,19 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,90 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 10,02 (s, 1H, CO-NH), 11,50 (s, 1H, NH<sup>+</sup>). IR : νC=O (amide) : 1660 cm<sup>-1</sup> ; νC=N (amidine) : 1646 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 18** : Dichlorhydrate de *N*-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-(S)-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}-pyrrolidine-2-(R)-carboxamide (18) :

18.1 4-(S)-(4-nitrophénoxy)-1,2-(R)-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et 2-méthyle :

Dans un tricol refroidi à 0°C, sous atmosphère inerte, on ajoute goutte-à-goutte 4,38 g (31,5 mmoles) de 4-nitrophénol en solution dans 40 ml de N-méthyl-2-pyrrolidinone anhydre à une suspension de 1,26 g (31,5 mmoles) de NaH à 60% dans 60 ml de N-méthyl-2-pyrrolidinone anhydre. La réaction s'accompagne d'un

5 dégagement important d'hydrogène. Après une heure d'agitation à 0°C, on ajoute en une portion 6 g (15 mmoles) de 4-(R)-{[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy}-1,2-(R)-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et 2-méthyle, l'agitation est maintenue 15 heures supplémentaires à 23°C et la réaction est achevée par 5 heures de reflux. Après retour à 23°C, le mélange réactionnel est dilué par 150 ml d'acétate

10 d'éthyle et 100 ml d'une solution 1M de soude. Après décantation, la phase aqueuse est réextraite par 2 fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont collectées et lavées successivement par de la soude 1N (jusqu'à disparition de l'excès de 4-nitrophénol de la phase organique), de l'eau jusqu'à neutralité et finalement 100 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de magnésium et

15 filtration, la solution organique est concentrée sous vide pour conduire à un résidu huileux brun qui est purifié sur colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 8/2). Les fractions pures sont collectées et concentrées sous vide pour conduire à une huile jaune pâle avec un rendement de 83%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) :

20 1,41 (s, 9H, tBu), 2,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,80 (s, 5H, CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>), 4,50 (m, 1H, CH-N), 5,03 (m, 1H, CH-O), 6,95 (m, 2H, H arom.), 8,22 (m, 2H, H arom.).

18.2 2-(R)-carboxy-4-(S)-(4-nitrophénoxy)-1-pyrrolidinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle :

A une solution de 7 g (19 mmoles) de l'intermédiaire 18.1 dans 100 ml de méthanol, on ajoute goutte-à-goutte, à 0°C, une solution de 2,14 g (38 mmoles) de

25 KOH dans 15 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité à 23°C pendant 15 heures et finalement concentré de moitié sous vide. Après dilution par 50 ml d'acétate d'éthyle et 50 ml de soude 1N, le mélange est décanté. La phase organique est éliminée et la phase aqueuse est acidifiée à froid par HCl 1M. Le produit est alors extrait par 100 ml d'acétate d'éthyle. La solution organique est ensuite lavée par 50

30 ml d'eau et 50 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de magnésium et filtration, la solution est concentrée sous vide. On obtient une huile jaune pâle avec un rendement de 66%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,45 (s, 9H, tBu), 2,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,48 (m, 1H, CH-N), 5,03 (m, 1H, CH-O), 5,92 (s large, CO<sub>2</sub>H), 6,92 (m, 2H, H arom.), 8,20 (m, 2H, H arom.).

35 18.3 2-(R)-{[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]amino}carbonyl-4-(S)-(4-nitrophénoxy)-pyrrolidine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 14.3, l'intermédiaire 18.2 remplaçant l'intermédiaire 14.2. On obtient une poudre beige avec un rendement de 43%. Point de fusion : 140-142°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,45 (s, 18H, 2 tBu), 1,50 (s, 9H, tBu), 2,30 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 2,95 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 3,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,65 (m, 1H, CH-N), 5,10 (m, 2H, CH-O + OH), 6,98 (m, 2H, H arom.), 7,31 (s, 2H, H arom.), 8,22 (m, 2H, H arom.), 9,10 (s large, 1H, CO-NH).

18.4 2-(R)-{[[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]amino]carbonyl}-4-(S)-(4-aminophénoxy)-pyrrolidine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 14.4, l'intermédiaire 18.3 remplaçant l'intermédiaire 14.3. Après purification sur une colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 1/1) et concentration des fractions pures, on obtient le composé attendu sous forme d'une poudre beige avec un rendement de 70%. Point de fusion : 104-106°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,45 (s, 18H, 2 tBu), 1,50 (s, 9H, tBu), 1,60 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2,10 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 2,80 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 3,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,60 (m, 1H, CH-N), 4,85 (m, 1H, CH-O), 5,04 (s, 1H, OH), 6,70 (m, 4H, H arom.), 7,34 (s, 2H, H arom.), 9,10 (s large, 1H, CO-NH).

18.5 Dichlorhydrate de N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-(S)-[4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phénoxy]-pyrrolidine-2-(R)-carboxamide (18) :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.4, l'intermédiaire 18.4 remplaçant la 3-(4-aminobenzyl)-thiazolidine. La base libre, obtenue sous forme d'une poudre jaune claire, est directement déprotégée en présence de 10 équivalents d'une solution d'HCl anhydre 4M dans le dioxanne-1,4. Après 15 heures d'agitation, le précipité formé est filtré, les cristaux sont lavés à l'aide d'acétone suivi d'éther éthylique. On obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle avec un rendement de 53%. Point de fusion : 245-247°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,36 (s, 18H, 2 tBu), 2,29 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 2,71 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 3,42 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 3,77 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 4,57 (m, 1H, CH-N), 5,26 (m, 1H, CH-O), 6,93 (s, 1H, OH), 7,17 (m, 2H, H arom.), 7,37 (m, 1H, H arom.), 7,42 (m, 2H, H arom.), 7,48 (s, 2H, H arom.), 8,17 (m, 2H, H arom.), 8,81 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,03 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,78 (s

large, 1H, NH<sup>+</sup>), 10,70 (s, 1H, CO-NH), 10,84 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 11,50 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>). IR :  $\nu$ C=O (amide) : 1681 cm<sup>-1</sup> ;  $\nu$ C=N (amidine) : 1652 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 19** : Chlorhydrate de 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-4-(S)-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]-phénoxy}-pyrrolidine-2-(S)-carboxylate de méthyle (**19**) :

19.1 4-(S)-(4-nitrophénoxy)-1,2-(S)-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et 2-méthyle

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 18.1 le dérivé 4-(S)-{[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy}-1,2-(R)-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et 2-méthyle étant utilisé à la place du dérivé 4-(R)-{[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy}-1,2-(R)-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et 2-méthyle. Le produit attendu est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 63%. Point de fusion : 155-157°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz,  $\delta$ ) : 1,37 (2 s, 9H, tBu), 2,22 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 2,62 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 3,45 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 3,62 (2 s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 4,42 (m, 1H, CH-N), 5,20 (m, 1H, CH-O), 7,07 (m, 2H, H arom.), 8,20 (m, 2H, H arom.).

19.2 4-(S)-(4-nitrophénoxy)-pyrrolidine-2-(S)-carboxylate de méthyle :

A une solution de 3,45 g (9,4 mmoles) de l'intermédiaire 19.1 dans 15 ml de dichlorométhane, on ajoute, à 0°C, 10 ml (94 mmoles) d'acide trifluoroacétique dilué par 10 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est ensuite agité 2 heures à 23°C et finalement concentré sous vide. Le résidu d'évaporation est dilué par 100 ml de dichlorométhane et la solution organique est lavée successivement par 3 fois 20 ml d'une solution saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2 fois 20 ml d'eau et finalement 20 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de magnésium et filtration, la solution organique est concentrée sous vide pour conduire à une huile jaune pâle avec un rendement de 78%.

19.3 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-4-(S)-(4-nitrophénoxy)-pyrrolidine-2-(S)-carboxylate de méthyle :

On ajoute 1,3 g (8,06 mmoles) de 1,1'-carbonyldiimidazole à une solution de 1,83 g (7,33 mmoles) de Trolox dans 20 ml de THF sec. Après une heure d'agitation à 23°C, on additionne goutte-à-goutte une solution de 1,95 g (7,33 mmoles) de l'intermédiaire 19.2 dilué dans 10 ml de THF sec. Le mélange réactionnel est agité à 23°C pendant 15 heures et finalement concentré à sec sous vide. Le résidu est dilué par 100 ml d'acétate d'éthyle et la solution organique est lavée par 2 fois 50 ml d'eau et 50 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de magnésium et filtration, la solution organique est concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 6/4).

Les fractions pures sont collectées et évaporées sous vide pour conduire à une poudre jaune avec un rendement de 61%. Point de fusion : 103-105°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> , 400 MHz, δ) : 1,55-2,50 (m, 16H, Trolox), 2,63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,60-3,71 (2 s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,70-4,88 (2 m, 1H, CH-N), 5,02 (m, 1H, CH-O), 6,82 (m, 2H, H arom.), 8,20 (m, 2H, H arom.).

19.4 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-4-(S)-(4-aminophénoxy)-pyrrolidine-2-(S)-carboxylate de méthyle :

Le protocole utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 14.4, l'intermédiaire 19.3 remplaçant l'intermédiaire 14.3. Le produit attendu est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 95%. Point de fusion : 110-112°C.

19.5 Chlorhydrate de 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-4-(S)-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}-pyrrolidine-2-(S)-carboxylate de méthyle (19) :

Le protocole utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.4, l'intermédiaire 19.4 remplaçant l'intermédiaire 2.3. La réaction de condensation est effectuée dans le 2-propanol seul. Après salification, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle avec un rendement de 75%. Point de fusion : 203-206°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,55-2,50 (m, 16H, Trolox), 2,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,45-3,60 (2 s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,51 (m, 1H, CH-N), 5,02 (m, 1H, CH-O), 7,00 (m, 2H, H arom.), 7,39 (m, 3H, H arom.), 8,16 (m, 2H, H arom.), 8,80 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,75 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 11,36 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>). IR : νC=O (amide) : 1650 cm<sup>-1</sup> ; νC=N (amidine) : 1611 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 20** : Chlorhydrate de 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-3-(S)-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}-pyrrolidine (20) :

5      20.1    3-(R)-{[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy}-1-pyrrolidinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle :

On ajoute 21,6 g (114 mmoles) de chlorure de p-toluènesulfonyle à une solution de 10 g (57 mmoles) de (R)-N-Boc-3-pyrrolidinol (préparé classiquement à partir du (R)-3-pyrrolidinol commercial) et de 13,7 ml (171 mmoles) de pyridine dans 150 ml de dichlorométhane. Après 24 heures d'agitation à 23°C, le mélange réactionnel  
10    est lavé par 3 fois 50 ml d'une solution 1M d'HCl. Après décantation, la phase organique est lavée par 50 ml d'eau suivi de 50 ml de saumure et finalement séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié rapidement sur une colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 8/2) pour conduire à une huile jaune pâle avec un rendement de 67%.

15    20.2    3-(S)-(4-nitrophénoxy)-1-pyrrolidine-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 18.1, l'intermédiaire 20.1 remplaçant le dérivé 4-(R)-{[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy}-1,2-(R)-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et 2-méthyle. On obtient le produit attendu sous forme d'une  
20    poudre jaune claire avec un rendement de 77%. Point de fusion : 112-114°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,45 (s, 9H, tBu), 2,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 5,00 (m, 1H, CH-O), 6,94 (m, 2H, H arom.), 8,20 (m, 2H, H arom.).

20.3    3-(S)-(4-nitrophénoxy)pyrrolidine :

25    Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 19.2, l'intermédiaire 20.2 remplaçant l'intermédiaire 19.1. On obtient une huile brune avec un rendement quantitatif.

20.4    1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-3-(S)-(4-nitrophénoxy)pyrrolidine :



Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 19.3, l'intermédiaire 20.3 remplaçant l'intermédiaire 19.2. Le produit attendu est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 7/3), les fractions pures, après évaporation, donnent une poudre beige avec un rendement de 23%. Point de fusion : 176-178°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 1,52-2,60 (m, 16H, Trolox), 2,62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,50-4,40 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 4,80 (m, 1H, CH-O), 6,89 (m, 2H, H arom.), 8,20 (m, 2H, H arom.).

20.5 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-3-(S)-(4-aminophénoxy)pyrrolidine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 14.4, l'intermédiaire 20.4 remplaçant l'intermédiaire 14.3. On obtient une poudre blanche avec un rendement de 78%. Point de fusion : 98-100°C.

20.6 Chlorhydrate de 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-3-(S)-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}pyrrolidine (20) :

Le protocole utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.4, l'intermédiaire 20.5 remplaçant l'intermédiaire 2.3. La réaction de condensation est effectuée dans le 2-propanol seul. Après salification, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle avec un rendement de 85%. Point de fusion : 195-197°C. RMN <sup>1</sup>H (pyridine d<sub>5</sub>, 400 MHz, δ) : 1,52-2,48 (m, 16H, Trolox), 2,60-3,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,58-4,42 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 4,59-4,90 (m, 1H, CH-O), 6,65 (m, 1H, H arom.), 6,89 (m, 2H, H arom.), 7,01 (m, 1H, H arom.), 7,15 (m, 1H, H arom.), 7,30 (m, 1H, NH<sup>+</sup>), 7,41 (m, 1H, NH<sup>+</sup>), 7,74 (m, 2H, H arom.), 8,95 (m, 1H, NH<sup>+</sup>). IR : νC=O (amide) : 1650 cm<sup>-1</sup> ; νC=N (amidine) : 1610 cm<sup>-1</sup>

**Exemple 21** : 3-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)-carbonyl]amino)-1-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}pyrrolidine (21) :

21.1 3-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino)-1-(4-nitrophényl)pyrrolidine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.1, la 3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidine remplaçant l'imidazole.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 1,45 (s, 9H, tBu), 2,20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,50 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 4,35 (m, 1H,  $\text{CH-N}$ ), 4,75 (m, 1H, NH), 6,45 (m, 2H, H arom.), 8,10 (m, 2H, H arom.).

21.2 3-amino-1-(4-nitrophényl)pyrrolidine :

- 5 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 19.2, l'intermédiaire 21.1 remplaçant l'intermédiaire 19.1. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 1,50 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,10 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,10 (m, 1H, CH), 3,50 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 6,40 (m, 2H, H arom.), 8,10 (m, 2H, H arom.).

- 10 21.3 3-[[[3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]amino]-1-(4-nitrophényl)pyrrolidine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 19.3, l'intermédiaire 21.2 remplaçant l'intermédiaire 19.2. On obtient un solide jaune qui est utilisé directement dans l'étape suivante sans purification supplémentaire. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 1,50-2,20 (m, 18H, Trolox +  $\text{CH}_2$ ), 3,45 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 4,40 (m, 1H, CH), 4,50 (s large, 1H, NH), 8,15 (m, 2H, H arom.), 8,35 (m, 2H, H arom.).

- 21.4 3-[[[3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]amino]-1-(4-aminophényl)pyrrolidine :

- 20 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 14.4, l'intermédiaire 21.3 remplaçant l'intermédiaire 14.3. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 1,50-2,50 (m, 18H, Trolox +  $\text{CH}_2$ ), 3,15 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 4,50 (m, 2H, CH + NH), 6,40 (m, 4H, H arom.).

- 25 21.5 3-[[[3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]amino]-1-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}pyrrolidine (21) :

- 30 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.4, l'intermédiaire 21.4 remplaçant l'intermédiaire 2.3. On obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (base libre) avec un rendement de 81%. Point de fusion : 135-138°C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz,  $\delta$ ) : 1,39-2,50 (m, 18H, Trolox +  $\text{CH}_2$ ), 2,85-3,43 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 4,37 (m, 1H, CH), 6,23 (s

large, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,46 (m, 2H, H arom.), 6,73 (m, 2H, H arom.), 7,07 (m, 1H, H arom.), 7,17 (d, 1/2H, 1/2 CONH, J = 7,6 Hz), 7,34 (d, 1/2H, 1/2 CONH, J = 7,6 Hz), 7,56 (m, 1H, H arom.), 7,68 (m, 1H, H arom.). IR :  $\nu$ C=O (amide) : 1657 cm<sup>-1</sup> ;  $\nu$ C=N (amidine) : 1626 cm<sup>-1</sup>.

- 5 **Exemple 22** : Chlorhydrate de 4-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]benzoyl}-N-méthyl-1H-imidazole-2-méthanamine (22) :

22.1 *N-méthyl-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]glycinate de {[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]carbonyl}méthyle* :

- 10 Cet intermédiaire est classiquement obtenu à partir de la Cbz-Sarcosine et de 1-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-2-bromo-éthanone en présence de carbonate de césium dans le DMF. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$ ) : 1,46 (s, 18H, 2 tBu), 3,00 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,20 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 5,10-5,40 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>) + CO-CH<sub>2</sub>-O-CO), 5,80 (s, 1H, OH), 7,30 (m, 5H, H arom.), 7,70 (s, 2H, H arom.).
- 15

22.2 *4-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-[(phénylméthoxy)-carbonyl]-1H-imidazole-2-méthanamine* :

- Cet intermédiaire est obtenu, à partir de l'intermédiaire 22.1, en utilisant le même protocole expérimental que celui décrit dans *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 1901. On
- 20 obtient une poudre vert pâle avec un rendement de 81%. Point de fusion : 200-207°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ ) : 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 3,00 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,50 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 5,10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N-COO), 5,20 (s, 1H, OH), 7,00 (s, 1H, Imidazole), 7,20-7,50 (m, 7H, H arom.), 9,90 (s, 1H, NH).

- 22.3 *4-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-[(phénylméthoxy)-carbonyl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-imidazole-2-méthanamine* :
- 25

- A un mélange de 9,96 ml (56,3 mmoles) de chlorure de 2-(Triméthylsilyl)éthoxyméthyle et de 23 g (51,2 ml) de l'intermédiaire 22.2 dans 200 ml de DMF, on ajoute 7,1 g (51,2 mmoles) de carbonate de potassium par
- 30 portions. A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est agité 3 heures à 50°C. Le solvant est ensuite éliminé sous vide et le résidu est dilué par 200 ml d'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée par 2 fois 100 ml de saumure, séchée sur

sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant heptane/acétate d'éthyle : 1/1). Les fractions pures sont évaporées pour conduire à une huile verte avec un rendement de 53%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 0,0 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,9 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Si), 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 3,00 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,30-3,50 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si), 4,70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N-COO), 5,10 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 5,20 (s, 2H, imidazole-CH<sub>2</sub>-OSEM), 5,30 (s, 1H, OH), 7,20 (s, 1H, Imidazole), 7,35 (m, 5H, H arom.), 7,60 (s, 2H, H arom.).

22.4 4-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényle]-N-méthyl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]-méthyle]-1H-imidazole-2-méthanamine:

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 14.4, l'intermédiaire 22.3 remplaçant l'intermédiaire 14.3. On obtient une huile marron avec un rendement de 98%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 0,0 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,9 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Si), 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 2,50 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,50 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si), 4,00 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-imidazole), 5,20 (s, 1H, OH), 5,40 (s, 2H, imidazole-CH<sub>2</sub>-OSEM), 7,10 (s, 1H, Imidazole), 7,50 (s, 2H, H arom.).

22.5 4-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényle]-N-méthyl-N-(4-nitrobenzoyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]-méthyle]-1H-imidazole-2-méthanamine :

A une solution de 5,34 g (11,9 mmoles) de l'intermédiaire 22.4 et de 2 ml (14,4 mmoles) de triéthylamine dans 50 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte-à-goutte une solution de 2,67 g (14,4 mmoles) du chlorure de l'acide 4-nitrobenzoïque dans 50 ml de THF sec. Après 2 heures d'agitation à 23°C, le mélange est dilué par 100 ml de dichlorométhane et la solution organique est lavée par 2 fois 100 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de magnésium, la phase organique est filtrée et concentrée sous vide pour conduire à une huile jaune qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 0,0 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,9 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Si), 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 3,15 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,50 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si), 4,80 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-imidazole), 5,20 (s, 2H, imidazole-CH<sub>2</sub>-OSEM), 5,30 (s, 1H, OH), 6,90 (m, 2H, H arom.), 7,15 (s, 1H, Imidazole), 7,60 (s, 2H, H arom.), 8,10 (m, 2H, H arom.).

22.6 4-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényle]-N-méthyl-N-(4-nitrobenzoyl)-1H-imidazole-2-méthanamine :

- L'intermédiaire 22.5 (7,42 g, 12,5 mmoles) est dissous dans 62,4 ml (62,4 mmoles) d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium en présence de 1,12g (18,7 mmoles) d'éthylènediamine. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 5 heures et finalement versé directement dans 200 ml de saumure et dilué par 200 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée lavée par 100 ml de saumure et finalement séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane + 5% d'éthanol). On obtient le produit attendu sous forme d'une mousse rouge avec un rendement de 37%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 3,00 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,70 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-imidazole), 5,20 (s, 1H, OH), 7,10 (s, 1H, Imidazole), 7,40-7,60 (m, 4H, H arom.), 8,30 (m, 2H, H arom.), 10,10 (s large, 1H, NH).

22.7 4-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminobenzoyl)-1H-imidazole-2-méthanamine :

- Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 14.4, l'intermédiaire 22.6 remplaçant l'intermédiaire 14.3. On obtient un solide orange avec un rendement de 52%. Point de fusion : 129-131°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 3,10 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,90 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-imidazole), 4,70 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5,20 (s, 1H, OH), 6,60 (m, 2H, H arom.), 7,10 (s, 1H, Imidazole), 7,30-7,60 (m, 4H, H arom.), 10,30 (s large, 1H, NH).

22.8 Chlorhydrate de 4-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]benzoyl}-N-méthyl-1H-imidazole-2-méthanamine (22) :

- Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 4.3, l'intermédiaire 22.7 remplaçant l'intermédiaire 4.2. On obtient un solide beige clair avec un rendement de 54%. Point de fusion : 250-260°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 3,20 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 5,00 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-imidazole), 7,30 (s, 1H, OH), 7,35 (m, 1H, thiophène), 7,50 (m, 4H, H arom.), 7,70 (s, 2H, H arom.), 8,00 (s, 1H, Imidazole), 8,20 (m, 2H, thiophène), 9,20 (s, 1H, NH<sup>+</sup>), 10,00 (s, 1H, NH<sup>+</sup>), 11,8 (s, 1H, NH<sup>+</sup>), 14,8 (s, 1H, NH<sup>+</sup>), 15,2 (s, 1H, NH<sup>+</sup>). IR : νC=O (amide) : 1635 cm<sup>-1</sup> ; νC=N (amidine) : 1601 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 23 :** Iodhydrate de N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-1-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide (23) :

23.1 *1-(4-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate d'éthyle :*

- 5 Dans un tricol refroidi à 0°C, sous atmosphère inerte, on ajoute goutte-à-goutte 0,9 g (7,2 mmoles) de l'ester méthylique de l'acide pyrrole-2-carboxylique (classiquement préparé par estérification de l'acide pyrrole-2-carboxylique commercial) dilué par 10 ml de DMF sec à une suspension de 0,3 g (7,4 mmoles) de NaH à 60% dans 15 ml de DMF sec. Après une heure d'agitation à 23°C, on
- 10 ajoute goutte-à-goutte une solution de 1,01 g (7,2 mmoles) de 4-fluoronitrobenzène dans 10 ml de DMF sec. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé 3 heures à 80°C. Après retour à 23°C, l'ensemble est versé dans 100 ml d'un mélange glace + eau et finalement dilué par 200 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase
- 15 organique est lavée par 3 fois 100 ml d'eau suivi de 100 ml de saumure. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 9/1), les fractions pures sont collectées et évaporées sous vide pour conduire à une poudre jaune pâle avec un rendement de 49%.

23.2 *Acide 1-(4-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-carboxylique :*

- 20 Dans un ballon contenant une solution de 0,87 g (3,5 mmoles) de l'intermédiaire 23.1 dans 20 ml de THF refroidi à 0°C, on ajoute une solution de 0,5 g (7,1 mmoles) de KOH dans 5 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité 24 heures à 23°C et finalement dilué par 100 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est éliminée et la phase aqueuse est refroidie à l'aide d'un bain de glace
- 25 avant acidification par une solution d'HCl concentrée. Le précipité formé est alors filtré et lavé par 2 fois 20 ml d'eau. Après séchage, on obtient le produit attendu avec un rendement de 66%.

23.3 *N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-1-(4-nitrophényl)-1H-pyrrole-2-carboxamide :*

- 30 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 14.3, l'intermédiaire 23.2 remplaçant l'intermédiaire 14.2. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre verdâtre avec un rendement brut de 25%. Le produit est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

23.4 *N*-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-1-(4-aminophényl)-1*H*-pyrrole-2-carboxamide

Le protocole expérimental utilisé est similaire à celui décrit pour l'intermédiaire 14.4, l'intermédiaire 23.3 remplaçant l'intermédiaire 14.3. La réaction s'effectue dans un mélange dichlorométhane/éthanol (1/1). On obtient une poudre blanche avec un rendement de 61%. Point de fusion : 218-219°C.

23.5 Iodhydrate de *N*-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-1-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-1*H*-pyrrole-2-carboxamide (23) :

Le protocole expérimental utilisé est similaire à celui décrit pour l'intermédiaire 1.3, l'intermédiaire 23.4 remplaçant l'intermédiaire 1.2. On obtient une poudre jaune pâle avec un rendement de 73%. Point de fusion : 271-272°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,35 (s, 18H, 2 tBu), 6,36 (s, 1H, OH), 6,78 (s, 1H, H arom.), 7,01 (s, 1H, H arom.), 7,16 (s, 1H, H arom.), 7,45 (m, 7H, H arom.), 8,10 (m, 1H, H arom.), 8,19 (m, 1H, H arom.), 9,16 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,89 (s large, 2H, CONH + NH<sup>+</sup>), 11,39 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>). IR : νC=O (amide) : 1633 cm<sup>-1</sup> ; νC=N (amidine) : 1609 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 24** : Iodhydrate de 1-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-3-{[4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl]carbonyl}-2-imidazolidinone (24) :

24.1 *N*-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-*N'*-(2-chloroéthyl)urée :

Dans un ballon contenant une solution de 0,5 g (2 mmoles) de l'intermédiaire 10.2 dans 5 ml de DMF, on ajoute 0,17 ml (2 mmoles) de chloroéthylisocyanate. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à 23°C et finalement dilué par 100 ml d'acétate d'éthyle et 25 ml d'eau. Après décantation, la solution organique est lavée par 25 ml d'eau, 2 fois 25 ml de saumure et finalement séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation, le résidu est repris par de l'isopentane pour conduire finalement au produit attendu, sous forme d'un solide rosé, avec un rendement de 83%. Point de fusion : 169-171°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,30 (s, 18H, 2 tBu), 3,35 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-NH, J = 6,0 Hz), 3,60 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-Cl, J = 6,0 Hz), 6,20 (t, 1H, NH-CH<sub>2</sub>, J = 5,6 Hz), 6,60 (s, 1H, OH), 7,10 (s, 2H, H arom.), 8,30 (s, 1H, NH-Ph).

24.2 *1-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-2-imidazolidinone:*

A une solution de 0,56 g (1,93 mmole) de l'intermédiaire 24.1 dans 10 ml de DMF sec, on ajoute une solution de 0,22 g (1,93 mmole) de tBuO<sup>-</sup>K<sup>+</sup> dans 2 ml de DMF sec. Après 3 heures d'agitation à 23°C, le mélange réactionnel est dilué par 50 ml d'eau et 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée successivement par 50 ml d'eau et 50 ml de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et finalement concentrée sous vide. L'huile marron ainsi obtenue est reprise par de l'éther isopropylique pour conduire à une poudre blanche avec un rendement de 51%. Point de fusion : 205-207°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 100 MHz, δ) : 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 4,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,90 (s large, 1H, NH), 5,00 (s, 1H, OH), 7,15 (s, 2H, H arom.).

24.3 *1-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-3-[(4-nitrophényl)carbonyl]-2-imidazolidinone:*

A une solution de 1,0 g (3,45 mmoles) de l'intermédiaire 24.2 dans un mélange de 20 ml d'acétonitrile et 10 ml de THF, on ajoute 1,28 g (6,9 mmoles) de chlorure de l'acide 4-nitrobenzoïque par portions suivi de 0,71 g (5,15 mmoles) de carbonate de potassium. Après 3 heures d'agitation à 23°C, le mélange réactionnel est dilué par 100 ml de dichlorométhane et 50 ml de saumure. La phase organique, après décantation, est lavée par 50 ml de saumure et séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et concentration sous vide, le résidu d'évaporation est repris par de l'éther isopropylique pour conduire à un solide jaune avec un rendement de 83% après séchage. Point de fusion > 260°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 3,95-4,20 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 5,20 (s, 1H, OH), 7,20 (s, 2H, H arom.), 7,80 (m, 2H, H arom.), 8,25 (m, 2H, H arom.).

24.4 *1-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-3-[(4-aminophényl)carbonyl]-2-imidazolidinone:*

Le protocole expérimental utilisé est similaire à celui décrit pour l'intermédiaire 14.4, l'intermédiaire 24.3 remplaçant l'intermédiaire 14.3. On obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 45%. Point de fusion > 260°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 3,90-4,00 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 5,15 (s, 1H, OH), 6,60 (m, 2H, H arom.), 7,13 (s, 2H, H arom.), 7,60 (m, 2H, H arom.).



24.5 Iodhydrate de 1-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-3-[[4-  
[[imino(2-thiényle)méthyl]amino]phényl]carbonyl]-2-imidazolidinone (24) :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 1.3, l'intermédiaire 24.4 remplaçant l'intermédiaire 1.2. On obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige clair avec un rendement de 79%. Point de fusion : 220-260°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,30 (s, 18H, 2 tBu), 4,00 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 6,95 (s, 1H, OH), 7,20 (s, 2H, H arom.), 7,40 (m, 1H thiophène), 7,50 (m, 2H, H arom.), 7,70 (m, 2H, H arom.), 8,20 (m, 2H, thiophène), 9,20 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,90 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 11,60 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>). IR : νC=O (urée) : 1735 cm<sup>-1</sup> ; νC=O (amide) : 1649 cm<sup>-1</sup> ; νC=N (amidine) : 1595 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 25** : Iodhydrate de 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-N-{4-[[imino(2-thiényle)méthyl]amino]phényl}-5-isoxazoleacétamide (25) :

25.1 3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-N,4-dihydroxy-benzène carboxime :

Cet intermédiaire est préparé selon un protocole expérimental décrit dans *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 50-60, à partir du 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzaldéhyde commercial. On obtient une mousse rouge avec un rendement quantitatif.

25.2 Chlorure de 3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-N,4-dihydroxy-benzène carboximidoyl :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit dans *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37** (26), 4455 à partir de l'intermédiaire 25.1. On obtient un solide beige avec un rendement brut de 77%. Le produit est utilisé directement dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

25.3 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleacétate de méthyle :

La réaction de l'intermédiaire 25.2 avec l'ester méthylique de l'acide 3-buténoïque est effectuée dans les mêmes conditions que celles décrites dans *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37** (26), 4455. On obtient le composé attendu sous forme d'une huile brune avec un rendement de 49%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 2,60 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=N, J = 16,0 Hz et J = 7,8 Hz), 2,90 (dd, 1H, 1/2

CH<sub>2</sub>-C=N, J = 16,0 Hz et J = 5,8 Hz), 3,10 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J = 16,6 Hz et J = 6,9 Hz), 3,60 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J = 16,6 Hz et J = 10,2 Hz), 5,10 (m, 1H, CH), 5,50 (s, 1H, OH), 7,50 (s, 2H, H arom.).

25.4 Acide 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleacétique :

Cet intermédiaire est obtenu par saponification de l'intermédiaire 25.3 selon un protocole expérimental décrit dans *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 50-60. On obtient un solide blanc avec un rendement de 74%. Point de fusion : 229-231°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 2,70 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=N, J = 16,3 Hz et J = 7,5 Hz), 2,90 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=N, J = 16,3 Hz et J = 6,0 Hz), 3,10 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J = 16,6 Hz et J = 6,9 Hz), 3,50 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J = 16,6 Hz et J = 10,2 Hz), 5,05 (m, 1H, CH), 5,50 (s, 1H, OH), 7,45 (s, 2H, H arom.).

25.5 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-N-(4-nitrophényl)-5-isoxazoleacétamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit dans *Org. Prep. Proced. Int.*, (1975), 7, 215 à partir de l'intermédiaire 25.4 et de la 4-nitroaniline. On obtient un solide blanc avec un rendement de 45%. Point de fusion : 149-151°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 2,70 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=N), 2,85 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=N, J = 15,1 Hz et J = 7,5 Hz), 3,20 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J = 16,7 Hz et J = 7,0 Hz), 3,70 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J = 16,7 Hz et J = 10,1 Hz), 5,05 (m, 1H, CH), 5,50 (s, 1H, OH), 7,45 (s, 2H, H arom.), 7,70 (m, 2H, H arom.), 8,20 (m, 2H, H arom.), 8,50 (s, 1H, NH-CO).

25.6 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-N-(4-aminophényl)-5-isoxazoleacétamide :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 17.5, l'intermédiaire 25.5 remplaçant l'intermédiaire 17.4. On obtient une huile incolore avec un rendement de 80%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 2,60 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=N, J = 15,0 Hz et J = 5,7 Hz), 2,80 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=N, J = 15,0 Hz et J = 6,7 Hz), 3,15 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J = 16,7 Hz et J = 7,2 Hz), 3,50 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J = 16,7 Hz et J = 10,1 Hz), 3,70 (2H, NH<sub>2</sub>), 5,10 (m, 1H, CH), 5,60 (s, 1H, OH), 6,60 (m, 2H, H arom.), 7,20 (m, 2H, H arom.), 7,50 (s, 2H, H arom.), 8,10 (s, 1H, NH-CO).

25.7 Iodhydrate de 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-N-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-5-isoxazoleacétamide (25) :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 1.3, l'intermédiaire 25.6 remplaçant l'intermédiaire 1.2. On obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle avec un rendement de 72%. Point de fusion > 260°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C=N), 3,20 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J = 16,8 Hz et J = 6,8 Hz), 3,60 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>-C=O, J = 16,8 Hz et J = 10,2 Hz), 5,00 (m, 1H, CH), 7,35 (m, 6H, H arom. + OH), 7,80 (m, 2H, H arom.), 8,20 (m, 2H, thiophène), 8,70 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,70 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 10,30 (s, 1H, NH-CO), 11,20 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>). IR : νC=O (amide) : 1650 cm<sup>-1</sup> ; νC=N (amidine) : 1603 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 26** : Chlorhydrate de 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine (26) :

26.1 2-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]méthyl]amino-éthanethioamide :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 17.1, la N-Boc sarcosinamide (obtenue classiquement à partir de la sarcosinamide commerciale et de BocOBoc) est utilisée comme produit de départ à la place de la 4-nitrobenzamide. On obtient une pâte blanche qui est utilisée directement dans l'étape suivante.

26.2 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit dans *J. Org. Chem.*, (1995), 60, 5638-5642, à partir de l'intermédiaire 26.1 et de la 1-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-2-bromo-éthanone. On obtient une huile marron. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 1,50 (m, 27H, 3 tBu), 3,00 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,30 (s, 1H, OH), 7,25 (s, 1H, thiazole), 7,70 (s, 2H, H arom.).

26.3 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine:

A une solution de 2,5 g (5,8 mmoles) de l'intermédiaire 26.2 et de 2 ml (1,6 mmole) de triéthylsilane dans 50 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte-à-goutte, à 0°C, 2,3 ml (29 mmoles) de TFA. Après une heure d'agitation, le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est dilué dans 100 ml d'acétate d'éthyle et 50 ml d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. Après agitation et décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est repris par de l'heptane pour donner un solide blanc, après séchage, avec un rendement de 73%. Point de fusion : 136°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 2,60 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,30 (s, 1H, OH), 7,20 (s, 1H, thiazole), 7,70 (s, 2H, H arom.).

26.4 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrophényl)-2-thiazoleméthanamine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.1, l'intermédiaire 26.3 remplaçant l'imidazole. On obtient un solide jaune avec un rendement de 23%. Point de fusion : 199-201°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 3,25 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 5,10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,95 (m, 2H, H arom.), 7,10 (s, 1H, OH), 7,60 (s, 2H, H arom.), 7,80 (s, 1H, thiazole), 8,05 (m, 2H, H arom.).

26.5 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-2-thiazoleméthanamine:

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 17.5, l'intermédiaire 26.4 remplaçant l'intermédiaire 17.4. On obtient le produit attendu sous forme d'une mousse beige avec un rendement de 71%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 2,90 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,50 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,50 (m, 2H, H arom.), 6,60 (m, 2H, H arom.), 7,10 (s, 1H, OH), 7,60 (s, 2H, H arom.), 7,70 (s, 1H, thiazole).

26.6 Chlorhydrate de 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine (26) :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 4.3, l'intermédiaire 26.5 remplaçant l'intermédiaire 4.2. On obtient une poudre blanche avec un rendement de 67%. Point de fusion : 157-160°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 3,15 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 5,00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,95 (m, 2H, H arom.), 7,15 (s, 1H, OH), 7,20 (m, 2H, H arom.), 7,40 (m, 1H, thiophène), 7,65 (s, 2H, H arom.), 7,75 (s, 1H, thiazole), 8,15 (m, 2H, thiophène), 8,70 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,70 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 11,30 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>). IR : νC=O (amide) : 1648 cm<sup>-1</sup> ; νC=N (amidine) : 1611 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 27** : Chlorhydrate de 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényle]-N-[4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényle]-N-méthyl-1H-imidazole-2-méthanamine (27) :

27.1 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényle]-N-méthyl-N-(4-nitrophényle)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyle]-1H-imidazole-2-méthanamine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.1, l'intermédiaire 22.4 remplaçant l'imidazole. On obtient un solide jaune avec un rendement de 53%. Point de fusion : 149-151°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 0,0 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,9 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-Si, J = 8,4 Hz), 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 3,15 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,50 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si, J = 8,4 Hz), 4,80 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-imidazole), 5,20 (s, 2H, imidazole-CH<sub>2</sub>-OSEM), 5,25 (s, 1H, OH), 6,90 (m, 2H, H arom.), 7,10 (s, 1H, Imidazole), 7,60 (s, 2H, H arom.), 8,15 (m, 2H, H arom.).

27.2 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényle]-N-méthyl-N-(4-nitrophényle)-1H-imidazole-2-méthanamine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 22.6, l'intermédiaire 27.1 remplaçant l'intermédiaire 22.5. On obtient un solide jaune avec un rendement de 44%. Point de fusion : 209-211°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) : 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 3,20 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,80-7,10 (m, 3H, H arom.), 7,20-7,60 (m, 3H, H arom. + OH), 8,10 (m, 2H, H arom.), 12,00 (s, 1H, NH).

27.3 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényle]-N-méthyl-N-(4-aminophényle)-1H-imidazole-2-méthanamine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 14.4, l'intermédiaire 27.2 remplaçant l'intermédiaire 14.3. On obtient une mousse beige avec un rendement de 67%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ ) : 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 2,80 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 4,20 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,30-4,70 (m, 3H,  $\text{NH}_2$  + NH imidazole), 5,00 (s, 1H, OH), 6,50 (m, 2H, H arom.), 6,70 (m, 2H, H arom.), 6,80 (s, 1H, imidazole), 7,40 (s, 2H, H arom.).

27.4 Chlorhydrate de 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-N-méthyl-1H-imidazole-2-méthanamine (27) :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 4.3, l'intermédiaire 27.3 remplaçant l'intermédiaire 4.2. On obtient une poudre jaune avec un rendement de 86%. Point de fusion : 195-200°C. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 400 MHz,  $\delta$ ) : 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 3,20 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 5,00 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,00 (m, 2H, H arom.), 7,20 (m, 2H, H arom.), 7,40 (m, 2H, thiophène + OH), 7,60 (s, 2H, H arom.), 7,90 (s, 1H, imidazole), 8,20 (m, 2H, thiophène), 8,70 (s large, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 9,70 (s large, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 11,40 (s large, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 14,60 (s large, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 15,60 (s large, 1H,  $\text{NH}^+$ ). IR :  $\nu\text{C=O}$  (amide) : 1646  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu\text{C=N}$  (amidine) : 1612  $\text{cm}^{-1}$ .

**Exemple 28 :** 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-{2-[4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy]éthyl}isoxazole (28) :

28.1 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleéthanol :

A une solution de 0,69 g (2,1 mmoles) de l'intermédiaire 25.3 dans 15 ml de THF sec, refroidie à 0°C, on ajoute, par petites portions, 0,09 g (2,4 mmoles) de  $\text{LiAlH}_4$ . Après une heure d'agitation à 23°C, le mélange réactionnel est refroidi à l'aide d'un bain de glace et l'excès d'hydrure est détruit par addition d'eau (5 ml). Le produit est extrait à l'aide de 2 fois 25 ml d'éther éthylique. La phase organique est lavée par 2 fois 10 ml de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 1/1). On obtient une mousse blanche avec un rendement de 58%. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 1,60-1,80 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 3,05 (m, 1H, 1/2  $\text{CH}_2$  isoxazoline), 3,40 (m, 1H, 1/2  $\text{CH}_2$  isoxazoline),

3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4,60 (s, 1H, OH), 4,70 (m, 1H, CH isoxazoline), 7,40 (s large, 3H, H arom. + OH).

28.2 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-[2-(4-nitrophénoxy)éthyl]isoxazole :

- 5 Un mélange composé de 0,37 g (1,58 mmole) de l'intermédiaire 28.1, 0,5 ml d'Aliquat 336, 0,18 g (1,27 mmole) de 4-fluoronitrobenzène et 0,071 g (1,27 mmole) de KOH dans 2 ml de toluène est chauffé à 80°C pendant 2 heures. Après retour à 23°C, le mélange réactionnel est partagé entre 50 ml de dichlorométhane et 20 ml d'eau. Après décantation, la phase organique est lavée par 20 ml d'eau suivi
- 10 de 20 ml de saumure. La solution organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : gradient 10/0 jusqu'à 0/10). On obtient une poudre blanche avec un rendement de 60%. Point de fusion : 151-153°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> , 400 MHz, δ) : 1,50 (s, 18H, 2 tBu), 2,15 (m, 2H,
- 15 CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3,10 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub> isoxazoline, J = 16,3 Hz et J = 6,65 Hz), 3,50 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub> isoxazoline, J = 16,3 Hz et J = 10,4 Hz), 4,10-4,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 5,00 (m, 1H, CH isoxazoline), 5,50 (s, 1H, OH), 6,90 (m, 2H, H arom.), 7,50 (s, 2H, H arom.), 8,20 (m, 2H, H arom.).

20 28.3 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-[2-(4-aminophénoxy)éthyl]isoxazole :

- Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 17.5, l'intermédiaire 28.2 remplaçant l'intermédiaire 17.4. On obtient une poudre blanche avec un rendement de 60%. Point de fusion : 129-131°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub> , 400 MHz, δ) : 1,35 (s, 18H, 2 tBu), 2,00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O),
- 25 3,15 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub> isoxazoline, J = 16,7 Hz et J = 7,5 Hz), 3,40 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub> isoxazoline, J = 16,7 Hz et J = 10,5 Hz), 3,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4,60 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,70 (m, 1H, CH isoxazoline), 6,50 (m, 2H, H arom.), 6,70 (m, 2H, H arom.), 7,40 (s, 3H, H arom. + OH).

30 28.4 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-[2-{4-[[imino(2-thiényle)méthyl]amino]phénoxy}éthyl]isoxazole (28) :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 4.3, l'intermédiaire 28.3 remplaçant l'intermédiaire 4.2. On obtient un solide blanc avec un rendement de 32%. Point de fusion : 240-245°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub> ,

400 MHz,  $\delta$ ) : 1,40 (s, 18H, 2 tBu), 2,15 (m, 2H,  $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}}$ ), 3,20 (dd, 1H, 1/2  $\text{CH}_2$  isoxazoline,  $J = 16,65$  Hz et  $J = 7,35$  Hz), 3,50 (dd, 1H, 1/2  $\text{CH}_2$  isoxazoline,  $J = 16,65$  Hz et  $J = 10,3$  Hz), 4,20 (s large, 2H,  $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_2\text{-O}}$ ), 4,90 (m, 1H, CH isoxazoline), 7,20 (m, 2H, H arom.), 7,40 (m, 6H, H arom. + OH),  
5 8,20 (m, 2H, thiophène), 8,80 (s large, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 9,80 (s large, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 11,40 (s large, 1H,  $\text{NH}^+$ ). IR :  $\nu\text{C=O}$  (amide) :  $1655\text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu\text{C=N}$  (amidine) :  $1618\text{ cm}^{-1}$ .

**Exemple 29** : Chlorhydrate de 1-([3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]amino)-carbonyl)-3-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}azétidine (29) :

10

29.1 1-(diphénylméthyl)-3-(4-nitrophénoxy)azétidine :

A une suspension de 0,06 g (2,3 mmoles) de NaH dans 20 ml de THF sec, sous atmosphère d'argon, on ajoute 0,5 g (2 mmoles) de 1-(diphénylméthyl)-3-hydroxyazétidine. Après une heure d'agitation à  $23^\circ\text{C}$ , on ajoute goutte-à-goutte au  
15 mélange réactionnel une solution de 0,29 g (2,1 mmoles) de 4-fluoronitrobenzène dans 5 ml de THF sec. L'agitation est maintenue pendant 2 heures supplémentaires à  $23^\circ\text{C}$  et l'ensemble est finalement versé dans 25 ml d'eau. Le produit est extrait par 2 fois 25 ml d'acétate d'éthyle, la phase organique est ensuite lavée par 2 fois 25 ml de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide.  
20 Le produit est purifié sur une colonne de silice (éluant : 12% d'acétate d'éthyle dans l'heptane). Les fractions pures sont évaporées pour conduire à une huile incolore avec un rendement de 40%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ ) : 3,20 (m, 2H, azétidine), 4,50 (s, 1H,  $\text{CH-(Ph)}_2$ ), 4,80 (m, 2H, azétidine), 4,90 (m, 1H,  $\text{CH-O}$ ), 6,80 (m, 2H, H arom.), 7,20-7,50 (m, 10H, H arom.), 8,20 (m, 2H, H  
25 arom.).

29.2 1-(diphénylméthyl)-3-(4-aminophénoxy)azétidine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 17.5, l'intermédiaire 29.1 remplaçant l'intermédiaire 17.4. On obtient une huile incolore avec un rendement de 75%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ ) : 3,10 (m, 2H, azétidine), 3,40 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,40 (s, 1H,  $\text{CH-(Ph)}_2$ ), 4,70 (m, 2H, azétidine), 4,75 (m, 1H,  $\text{CH-O}$ ), 6,60 (s, 4H, H arom.), 7,10-7,40 (m, 10H, H  
30 arom.).



29.3 1-(diphénylméthyl)-3-{4-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]aminophénoxy}azétidine :

- La protection de l'amine est classiquement effectuée par BocOBoc en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane. On obtient un solide blanc avec un rendement de 77%. Point de fusion : 149-151°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,40 (s, 9H, tBu), 2,90 (s large, 2H, azétidine), 3,60 (s large, 2H, azétidine), 4,50 (s, 1H, CH-(Ph)<sub>2</sub>), 4,70 (m, 1H, CH-O), 6,70 (m, 2H, H arom.), 7,10-7,60 (m, 12H, H arom.), 9,10 (s, 1H, NH).

29.4 3-{4-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]aminophénoxy}azétidine :

- Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 14.4 sauf pour le catalyseur d'hydrogénation qui est remplacé par Pd(OH)<sub>2</sub>. On obtient un solide blanc avec un rendement de 78%. Point de fusion 184-186°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,50 (s, 9H, tBu), 3,50 (m, 2H, azétidine), 3,70 (m, 2H, azétidine), 4,90 (m, 1H, CH-O), 6,70 (m, 2H, H arom.), 7,30 (m, 2H, H arom.), 9,10 (s, 1H, NH).

29.5 1-[[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]amino]carbonyl]-3-{4-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]aminophénoxy}azétidine :

- Une solution de 0,6 g (2,7 mmoles) de l'intermédiaire 10.2 dans 10 ml de dichlorométhane est ajoutée goutte-à-goutte, en une heure, à une solution de 0,27 g (0,9 mmole) de triphosgène dans 6 ml de dichlorométhane. Après 5 minutes d'agitation à 23°C, une solution de 0,72 g (2,7 mmoles) de l'intermédiaire 29.4 et de 0,52 ml (3 mmoles) de diisopropyléthylamine dans 6 ml de dichlorométhane est ajoutée en une seule fois. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à 23°C et finalement évaporé à sec sous vide. Le résidu est dilué dans 50 ml d'acétate d'éthyle et cette solution organique est lavée par 2 fois 25 ml d'eau suivi de 25 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de magnésium et filtration, la solution organique est concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 7/3). On obtient un solide blanc avec un rendement de 61%. Point de fusion : 224-226°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,35 (s, 18H, 2 tBu), 1,45 (s, 9H, tBu), 3,80 (m, 2H, azétidine), 4,30 (m, 2H, azétidine), 4,90 (m, 1H, CH-O), 6,60 (s, 1H, OH), 6,70 (m, 2H, H arom.), 7,20 (s, 2H, H arom.), 7,35 (m, 2H, H arom.), 8,20 (s, 1H, NH urée), 9,10 (s, 1H, NH).

29.6 *1-([3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]amino)carbonyl]-3-(4-aminophénoxy)azétidine :*

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 26.3, l'intermédiaire 29.5 remplaçant l'intermédiaire 26.2. On obtient un solide blanc avec un rendement de 93%. Point de fusion : 225-227°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,30 (s, 18H, 2 tBu), 3,80 (m, 2H, azétidine), 4,30 (m, 2H, azétidine), 4,70 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,85 (m, 1H, CH-O), 6,40-6,70 (m, 5H, H arom. + OH), 7,25 (s, 2H, H arom.), 8,20 (s, 1H, NH urée).

29.7 *Chlorhydrate de 1-([3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]amino)carbonyl]-3-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}azétidine (29) :*

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 4.3, l'intermédiaire 29.6 remplaçant l'intermédiaire 4.2. On obtient un solide blanc avec un rendement de 16%. Point de fusion : 235-240°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,30 (s, 18H, 2 tBu), 3,90 (m, 2H, azétidine), 4,40 (m, 2H, azétidine), 5,10 (m, 1H, CH-O), 6,60 (s, 1H, OH), 6,90-7,50 (m, 7H, H arom.), 8,20 (m, 2H, thiophène), 8,30 (s, 1H, NH urée), 8,80 (s, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,80 (s, 1H, NH<sup>+</sup>), 11,50 (s, 1H, NH<sup>+</sup>). IR : νC=O (urée) : 1660 cm<sup>-1</sup> ; νC=N (amidine) : 1640 cm<sup>-1</sup>.

20 **Exemple 30 :** Chlorhydrate de 1-(2-hydroxy-5-méthoxybenzoyl)-3-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}azétidine (30) :

30.1 *1-(2-hydroxy-5-méthoxybenzoyl)-3-{4-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-aminophénoxy}azétidine :*

La condensation de l'acide 2-hydroxy 5-méthoxybenzoïque et de l'intermédiaire 29.4 est effectuée dans les mêmes conditions expérimentales que celles décrites pour l'intermédiaire 8.1. On obtient un solide blanc avec un rendement de 62%. Point de fusion : 152-153°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,50 (s, 9H, tBu), 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,00-4,80 (m, 4H, azétidine), 5,00 (m, 1H, CH-O), 6,70-6,90 (m, 5H, H arom.), 7,30 (m, 2H, H arom.), 9,1 (s, 1H, OH), 10,65 (s, 1H, NH).

30.2 *1-(2-hydroxy-5-méthoxybenzoyl)-3-aminophénoxy-azétidine :*

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 26.3, l'intermédiaire 30.1 remplaçant l'intermédiaire 26.2. On obtient une huile jaune avec un rendement de 90%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 3,25 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,20-4,90 (m, 4H, azétidine), 4,95 (m, 1H, CH-O), 6,60-7,00 (m, 7H, H arom.), 11,35 (s large, 1H, OH).

**30.3 Chlorhydrate de 1-(2-hydroxy-5-méthoxybenzoyl)-3-[4-[(imino(2-thiényl)méthyl)-amino]phénoxy]azétidine (30) :**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 4.3, l'intermédiaire 30.2 remplaçant l'intermédiaire 4.2. On obtient une poudre blanche avec un rendement de 44%. Point de fusion : 165-166°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,00-4,80 (m, 4H, azétidine), 5,15 (m, 1H, CH-O), 6,80-7,10 (m, 5H, H arom.), 7,40 (m, 3H, H arom.), 8,20 (m, 2H, thiophène), 8,75 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,80 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 10,60 (s, 1H, OH), 11,50 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>). IR : νC=O (amide) : 1655 cm<sup>-1</sup> ; νC=N (amidine) : 1612 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 31 : Chlorhydrate de 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-4-[4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy]-pipéridine (31) :**

**31.1 4-(4-nitrophénoxy)-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle :**

Dans un tricol sous atmosphère inerte, refroidi par un bain de glace, on ajoute goutte-à-goutte une solution de 2,01 g (10 mmoles) de N-Boc-4-hydroxypipéridine (préparé classiquement à partir de la 4-hydroxypipéridine commerciale) dans 10 ml de THF sec à une solution de 1,23 g (11 mmoles) de tBuO<sup>-</sup>K<sup>+</sup> dans 10 ml de THF sec. Après une demi-heure d'agitation à 0°C, on ajoute goutte-à-goutte une solution de 1,06 ml (10 mmoles) de 4-fluoronitrobenzène dans 10 ml de THF sec. Le mélange réactionnel est agité pendant 5 heures à 23°C et finalement versé dans 25 ml d'un mélange eau + glace. Le produit est extrait à l'aide de 50 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée par 2 fois 25 ml d'eau et 25 ml de saumure. Séchage de la solution organique sur sulfate de magnésium, filtration et concentration du filtrat sous vide conduisent à un résidu qui est purifié sur une colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle : 8/2). Les fractions pures sont collectées et évaporées sous vide. On obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle avec un rendement de 47%. Point de fusion : 97-98°C.

## 31.2 4-(4-nitrophénoxy)pipéridine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 19.2, l'intermédiaire 31.1 remplaçant l'intermédiaire 19.1. On obtient une huile jaune avec un rendement de 87%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ) : 1,58 (s, 1H, NH), 1,59-2,19 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,65-3,30 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 4,51 (m, 1H, CH-O), 6,98 (m, 2H, H arom.), 8,21 (m, 2H, H arom.).

## 31.3 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-4-(4-nitrophényl)pipéridine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 19.3, l'intermédiaire 31.2 remplaçant l'intermédiaire 19.2. On obtient une poudre jaune pâle avec un rendement brut de 83%. Le produit est suffisamment pur pour être investi directement dans l'étape suivante.

## 31.4 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-4-(4-aminophényl)pipéridine :

Le protocole expérimental utilisé est similaire à celui décrit pour l'intermédiaire 14.4, l'intermédiaire 31.3 remplaçant l'intermédiaire 14.3. La réaction s'effectue dans un mélange dichlorométhane/éthanol (1/1). On obtient une poudre blanche avec un rendement de 77%. Point de fusion : 153-154°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O, 400 MHz, δ) : 1,60-2,18 (m, 18H, CH<sub>2</sub> + Trolox), 2,52-2,81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,41-4,28 (m, 5H, 2 x CH<sub>2</sub> + CH-O), 6,63 (m, 2H, H arom.), 6,74 (m, 2H, H arom.).

## 31.5 Chlorhydrate de 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-4-[4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy]pipéridine (31) :

Le protocole utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 2.4, l'intermédiaire 31.4 remplaçant l'intermédiaire 2.3. La réaction de condensation est effectuée dans le 2-propanol seul. Après salification, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune avec un rendement de 25%. Point de fusion : se décompose à partir de 170°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ) : 1,50-2,10 (m, 18H, CH<sub>2</sub> + Trolox), 2,40-2,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,13-4,37 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,64 (m, 1H, CH-O), 7,11 (m, 2H, H arom.), 7,35 (m, 2H, H arom.), 7,57 (s, 1H, H

arom.), 8,17 (m, 2H, H arom.), 8,74 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,76 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 11,42 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>). IR :  $\nu$ C=N (amidine) : 1611 cm<sup>-1</sup>.

**Exemple 32** : Chlorhydrate de 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-3-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}azétidine (32) :

32.1 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-3-{4-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]aminophénoxy}azétidine :

La condensation du Trolox et de l'intermédiaire 29.4 est effectuée dans les mêmes conditions expérimentales que celles décrites pour l'intermédiaire 8.1. On obtient un solide blanc avec un rendement de 98%. Point de fusion : 182-183°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ ) : 1,50 (s, 9H, tBu), 1,60-2,60 (m, 16H, Trolox), 3,90-4,90 (m, 5H, azétidine), 6,40 (s, 1H, OH), 6,65 (m, 2H, H arom.), 7,20-7,30 (m, 3H, H arom. + NH).

32.2 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-3-aminophénoxy-azétidine :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 26.3, l'intermédiaire 32.1 remplaçant l'intermédiaire 26.2. On obtient une mousse blanche avec un rendement de 43%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ ) : 1,60-2,60 (m, 16H, Trolox), 3,50 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,90-4,90 (m, 5H, azétidine), 6,50-6,70 (m, 4H, H arom.).

32.3 Chlorhydrate de 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-3-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}azétidine (32) :

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 4.3, l'intermédiaire 32.2 remplaçant l'intermédiaire 4.2. On obtient une poudre blanche avec un rendement de 56%. Point de fusion : 190-195°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz,  $\delta$ ) : 1,60-2,50 (m, 16H, Trolox), 3,60-5,00 (m, 5H, azétidine), 6,90 (m, 2H, H arom.), 7,30 (m, 3H, H arom.), 8,15 (m, 2H, thiophène), 8,80 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 9,80 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>), 11,50 (s large, 1H, NH<sup>+</sup>). IR :  $\nu$ C=O (amide) : 1647 cm<sup>-1</sup> ;  $\nu$ C=N (amidine) : 1611 cm<sup>-1</sup>.

**Etude pharmacologique des produits de l'invention :****Etude des effets sur la NO synthase constitutive neuronale de cervelet de rat :**

L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leur effets sur la transformation par la NO synthase de la [<sup>3</sup>H]L-arginine en [<sup>3</sup>H]L-citrulline en accord avec la méthode modifiée de Bredt et Snyder (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1990) **87**: 682-685). Des cervelets de rats Sprague-Dawley (300g - Charles River) sont rapidement prélevés, disséqués à 4°C et homogénéisés dans un volume de tampon d'extraction (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, pH 7,4, pepstatin A 10 mg/ml, leupeptine 10 mg/ml). Les homogénats sont ensuite centrifugés à 21000 g pendant 15 min à 4° C. Le dosage se fait dans des tubes à essai en verre dans lesquels sont distribués 100 µl de tampon d'incubation contenant 100 mM d'HEPES (pH 7,4), 2 mM d'EDTA, 2,5 mM de CaCl<sub>2</sub>, 2 mM de dithiothréitol, 2 mM de NADPH réduit et 10 µg/ml de calmoduline. On ajoute 25 µl d'une solution contenant 100 nM de [<sup>3</sup>H]L-arginine (Activité spécifique : 56,4 Ci/mmole, Amersham) et 40 µM de L-arginine non radioactive. La réaction est initiée en ajoutant 50 µl d'homogénat, le volume final étant de 200 µl (les 25 µl manquants sont soit de l'eau, soit le produit testé. Après 15 min, la réaction est stoppée avec 2 ml de tampon d'arrêt (20 mM d'HEPES; pH 5,5 ; 2 mM d'EDTA). Après passage des échantillons sur une colonne de 1 ml de résine DOWEX, la radioactivité est quantifiée par un spectromètre à scintillation liquide. Les composés des exemples 1, 6, 7 et 8 décrits ci-dessus présentent une CI<sub>50</sub> inférieure à 3,5 µM. Le composé de l'exemple 3 présente quant à lui une CI<sub>50</sub> inférieure à 5 µM.

**Etude des effets sur la peroxydation lipidique du cortex cérébral de rat :**

L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leur effets sur Le degré de peroxydation lipidique, déterminée par la concentration en malondialdéhyde (MDA). Le MDA produit par la peroxydation des acides gras insaturés est un bon indice de la peroxydation lipidique (H Esterbauer and KH Cheeseman, *Meth. Enzymol.* (1990) **186** : 407-421). Des rats mâles Sprague Dawley de 200 à 250 g (Charles River) ont été sacrifiés par décapitation. Le cortex cérébral est prélevé, puis homogénéisé au potter de Thomas dans du tampon Tris-HCl 20 mM, pH = 7,4. L'homogénat est centrifugé deux fois à 50000 g pendant 10 minutes à 4° C. Le culot est conservé à -80° C. Le jour de l'expérience le culot est remis en suspension à la concentration de 1 g/ 15 ml et centrifugé à

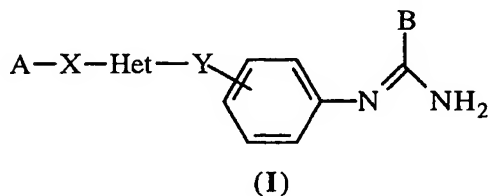
515 g pendant 10 minutes à 4° C. Le surnageant est utilisé immédiatement pour la détermination de la peroxydation lipidique. L'homogénat de cortex cérébral de rat (500 µl) est incubé à 37° C pendant 15 minutes en présence des composés à tester ou du solvant (10 µl). La réaction de peroxydation lipidique est initiée par l'ajout de

5 50 µl de FeCl<sub>2</sub> à 1 mM, d'EDTA à 1 mM et d'acide ascorbique à 4 mM. Après 30 minutes d'incubation à 37° C la réaction est arrêtée par l'ajout de 50 µl d'une solution de di-tertio-butyl toluène hydroxylé (BHT, 0,2 %). Le MDA est quantifié à l'aide d'un test colorimétrique, en faisant réagir un réactif chromogène (R) le

10 N-méthyl-2-phenylindole (650 µl) avec 200 µl de l'homogénat pendant 1 heure à 45° C. La condensation d'une molécule de MDA avec deux molécules de réactif R produit un chromophore stable dont la longueur d'onde d'absorbance maximale est égale à 586 nm. (Caldwell et coll. *European J. Pharmacol.* (1995) **285**, 203-206). Les composés des exemples 3, 11, 12, 13, 14 et 15 décrits ci-dessus présentent une CI<sub>50</sub> inférieure à 30 µM.

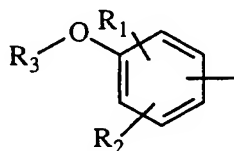
**REVENDICATIONS**

1. Produit caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (I)



dans laquelle :

5 A est un atome d'hydrogène ou un aromatique correspondant aux structures :

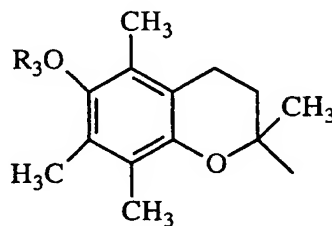


dans laquelle :

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

10 R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical -COR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> représentant un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou



15

B représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, phényle, pyridinyle ou un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et plus particulièrement : thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, dont les carbones sont éventuellement substitués par un ou plusieurs



groupes choisis parmi un alkyl ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un halogène;

X représente  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_3)-\text{X}'-$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{X}'-$ ,  $-\text{CH}=-$ ,  $-\text{CO}-$  ou une liaison,  
X' représentant  $-(\text{CH}_2)_n-$  avec n entier de 0 à 6 ;

- 5 Y représente  $-\text{Y}'-$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Y}'$ ,  $-\text{Y}'-\text{NH}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{CO}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-$ ,  $\text{Y}'-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_3)-\text{CO}-$ ,  $-\text{O}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{S}-$ ,  $-\text{Y}'-\text{O}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$  ou une liaison, Y' représentant  $-(\text{CH}_2)_n-$  avec n entier de 0 à 6 ;

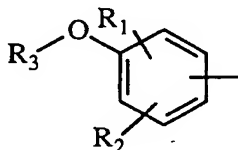
- Het représente un hétérocycle comportant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, N, S pouvant être substitués par un ou plusieurs substituants  $\text{X}'-\text{OR}_3$ ,  $\text{X}'-\text{NR}_3$ ,  
10  $\text{X}'-\text{S}-\text{R}_3$  et tel que par exemple :

- oxétane, pyrrole, pyrrolidine, furanne, tétrahydrofuranne, thiophène, tétrahydrothiophène, sulfolane, imidazole, imidazoline, dihydroimidazole-2-one, dihydroimidazole-2-thione, oxazole, isoxazole, oxazoline, isoxazoline, oxazolidine, oxazolidinone, thiazole, thiazoline, thiazolidine, thiazolidinone,  
15 hydantoïne, 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,1-dioxyde-1,2,5-thiadiazolidine, 1,2,4-triazole-3-one, tétrazole, tétrahydropyridine, azétidine, à l'exception des hétérocycles suivants : pipérazines, homopipérazines, 4-aminopipéridine ;

- étant entendu que lorsque A représente un atome d'hydrogène, Het ne représente  
20 pas un radical pipéridine, pyrrolidine ou morpholine.

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

A est un atome d'hydrogène ou un aromatique correspondant à la structure :



dans laquelle :

- 25  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  représentent, indépendamment un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,  
 $\text{R}_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone;

- B représente un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et plus particulièrement : thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, dont les carbones sont éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyl ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un halogène ;

X représente -NH-CO-X'-, -CH=, -CO- ou une liaison,  
X' représentant  $-(CH_2)_n-$  avec n entier de 0 à 6 ;

Y représente -Y'-, -Y'-NH-CO-, -Y'-CO-, -Y'-O-, -Y'-O-Y'-, -Y'-N(R<sub>3</sub>)-Y'- ou une liaison, Y' représentant  $-(CH_2)_n-$  avec n entier de 0 à 6 ;

- 10 Het représente un hétérocycle comportant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, N, S pouvant être substitués par un ou plusieurs substituants X'-OR<sub>3</sub>, X'-NR<sub>3</sub>, X'-S-R<sub>3</sub> et tel que par exemple :  
oxétane, pyrrole, pyrrolidine, furanne, tétrahydrofuranne, thiophène, tétrahydrothiophène, sulfolane, imidazole, imidazoline, dihydroimidazole-2-one,  
15 dihydroimidazole-2-thione, oxazole, isoxazole, oxazoline, isoxazoline, oxazolidine, oxazolidinone, thiazole, thiazoline, thiazolidine, thiazolidinone, hydantoïne, 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,1-dioxyde-1,2,5-thiadiazolidine, 1,2,4-triazole-3-one, tétrazole, tétrahydropyridine, azétidine, à l'exception des hétérocycles suivants : pipérazines, homopipérazines,  
20 4-aminopipéridine.

3. Produit selon la revendication 2, caractérisé en ce que B représente un cycle thiophène, dont les carbones sont éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyl ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un halogène.

- 25 4. Produit selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- iodhydrate de N-[4-(1H-imidazol-1-yl)phényl]-2-thiophénecarboximidamide;

- N-[4-(3-thiazolidinylméthyl)phényl]-2-thiophénecarboximidamide;

- fumarate de N-[4-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)phényl]-  
30 2-thiophénecarboximidamide;

- chlorhydrate de N-[4-(1H-imidazol-1-yl méthyl)phényl]-  
2-thiophénecarboximidamide;

- N-[4-{2-(3-thiazolidinyl)éthyl}phényl]-2-thiophèncarboximidamide;
- iodhydrate de N-{4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]phényl}-2-thiophèncarboximidamide;
- fumarate de N-{4-[2-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)éthyl]phényl}-2-thiophèncarboximidamide;
- 5 - N-[4-(3-thiazolidinylcarbonylméthyl)phényl]-2-thiophèncarboximidamide;
- fumarate de N-(4-{[2-thiazolidinyl]carbonylaminométhyl}phényl)-2-thiophèncarboximidamide;
- iodhydrate de N-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-5-[4-{imino(2-thiényl)-méthylamino}phényl]-2-furanne carboxamide;
- 10 - chlorhydrate de 3-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-1-[4-{imino(2-thiényl)-méthylamino}phényl]-2,5-imidazolidinedione;
- chlorhydrate de 2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-3-[4-{imino(2-thiényl)-méthylamino}phényl]-4-thiazolidinone;
- 15 - fumarate de 5-[(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)méthylène]-1-méthyl-3-[4-{imino(2-thiényl)méthylamino}phényl]-2,4-imidazolidinedione;
- chlorhydrate de 2-(S)-4-(S)-N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]-4-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}-prolinamide;
- chlorhydrate de 5,6-dihydro-N-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-1-(2H)-pyridine carboxamide;
- 20 - fumarate de N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-2-(R,S)-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-4-(R)-thiazolidine carboxamide;
- iodhydrate de N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-2-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-4-thiazolecarboxamide
- 25 - dichlorhydrate de N-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-(S)-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}-pyrrolidine-2-(R)-carboxamide
- chlorhydrate de 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-4-(S)-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]-phénoxy}-pyrrolidine-2-(S)- carboxylate de méthyle

- chlorhydrate de 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-3-(S)-{4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phénoxy}-pyrrolidine
- 5 - 3-{[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)-carbonyl]amino}-1-{4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phényl}pyrrolidine
- chlorhydrate de 4-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-{4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]benzoyl}-N-méthyl-1H-imidazole-2-méthanamine
- iodhydrate de N-[3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-1-{4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phényl}-1H-pyrrole-2-carboxamide
- 10 - iodhydrate de 1-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-3-{4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phényl}carbonyl}-2-imidazolidinone
- iodhydrate de 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-N-{4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phényl}-5-isoxazoleacétamide
- chlorhydrate de 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-{4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phényl}-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine
- 15 - chlorhydrate de 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-{4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phényl}-N-méthyl-1H-imidazole-2-méthanamine
- 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-{2-{4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phénoxy}éthyl}isoxazole
- 20 - chlorhydrate de 1-{[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]amino}-carbonyl}-3-{4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phénoxy}azétidine
- chlorhydrate de 1-(2-hydroxy-5-méthoxybenzoyl)-3-{4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phénoxy}azétidine
- chlorhydrate de 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-4-{4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phénoxy}-
- 25 pipéridine
- chlorhydrate de 1-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-[1]-benzopyran-2-yl)carbonyl]-3-{4-[(imino(2-thiényle)méthyl)amino]phénoxy}azétidine
- 30 ou d'un de leurs sels ou énantiomères.

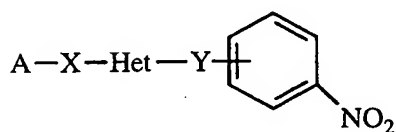
5. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés suivants :

- iodhydrate de N-[4-(1H-imidazol-1-yl)phényl]-2-thiophèncarboximidamide;
- fumarate de N-[4-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)phényl]-  
5 2-thiophèncarboximidamide;
- iodhydrate de N-{4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]phényl}-  
2-thiophèncarboximidamide;
- fumarate de N-{4-[2-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)éthyl]phényl}-  
2-thiophèncarboximidamide;
- 10 - N-[4-(3-thiazolidinylcarbonylméthyl)phényl]-2-thiophèncarboximidamide;
- chlorhydrate de 3-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-1-[4-{imino(2-thiényl)-  
méthylamino}phényl]-2,5-imidazolidinedione;
- chlorhydrate de 2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)-3-[4-{imino(2-thiényl)-  
méthylamino}phényl]-4-thiazolidinone;
- 15 - fumarate de 5-[(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphényl)méthylène]-1-méthyl-  
3-[4-{imino(2-thiényl)méthylamino}phényl]-2,4-imidazolidinedione;
- chlorhydrate de 2-(S)-4-(S)-N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]-  
4-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phénoxy}-prolinamide;
- chlorhydrate de 5,6-dihydro-N-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-  
20 1-(2H)-pyridine carboxamide;
- chlorhydrate de N-[4-hydroxy-3,5-bis-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]-  
2-{4-[(imino(2-thiényl)méthyl)amino]phényl}-4-thiazole carboxamide ;

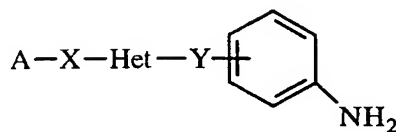
ou d'un de leurs sels ou énantiomères.

6. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il  
25 s'agit du fumarate de N-[4-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)phényl]-  
2-thiophèncarboximidamide ou d'un de ses sels.

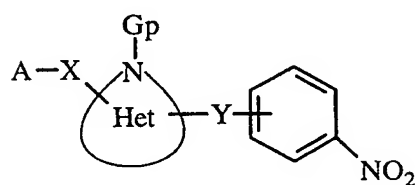
7. A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule générale (II), (III), (V), (VI) et (VII)



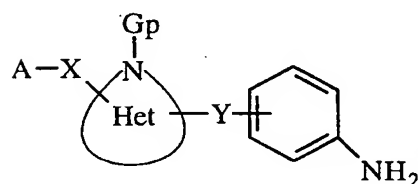
(II)



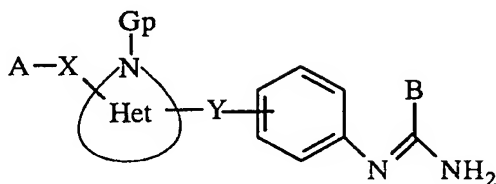
(III)



(V)



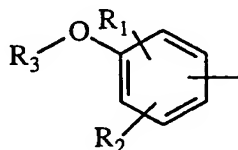
(VI)



(VII)

pour lesquels

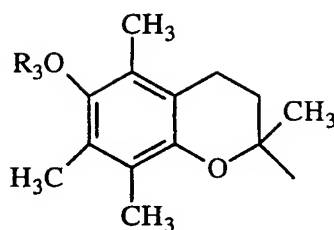
5 A est un aromatique correspondant aux structures :



dans laquelle :

- 10 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical -COR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> représentant un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

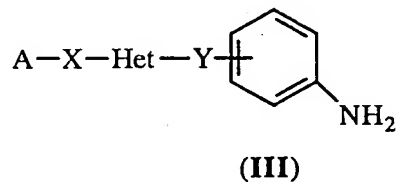
ou



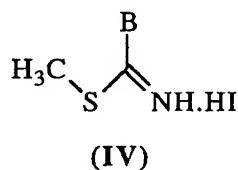
- B représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, phényle, pyridinyle ou un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et plus particulièrement : thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, dont les carbones sont éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyl ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un halogène;
- 5 X représente  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_3)-\text{X}'-$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{X}'-$ ,  $-\text{CH}=\text{}$ ,  $-\text{CO}-$  ou une liaison, X' représentant  $-(\text{CH}_2)_n-$  avec n entier de 0 à 6 ;
- 10 Y représente  $-\text{Y}'-$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Y}'$ ,  $-\text{Y}'-\text{NH}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{CO}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-$ ,  $\text{Y}'-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_3)-\text{CO}-$ ,  $-\text{O}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{S}-$ ,  $-\text{Y}'-\text{O}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$  ou une liaison, Y' représentant  $-(\text{CH}_2)_n-$  avec n entier de 0 à 6 ;
- Het représente un hétérocycle comportant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, N, S pouvant être substitués par un ou plusieurs substituants  $\text{X}'-\text{OR}_3$ ,  $\text{X}'-\text{NR}_3$ ,  $\text{X}'-\text{S}-\text{R}_3$  et tel que par exemple :
- 15 oxétane, pyrrole, pyrrolidine, furanne, tétrahydrofuranne, thiophène, tétrahydrothiophène, sulfolane, imidazole, imidazoline, dihydroimidazole-2-one, dihydroimidazole-2-thione, oxazole, isoxazole, oxazoline, isoxazoline,
- 20 oxazolidine, oxazolidinone, thiazole, thiazoline, thiazolidine, thiazolidinone, hydantoïne, 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,1-dioxyde-1,2,5-thiadiazolidine, 1,2,4-triazole-3-one, tétrazole, tétrahydropyridine, azétidine, à l'exception des hétérocycles suivants : pipérazines, homopipérazines, 4-aminopipéridine ;
- 25  $\text{G}_p$  représente un groupe protecteur de fonction amine de préférence clivable en milieu acide anhydre, tel que par exemple les carbamates de t-butyl, trichloroéthyle ou de triméthylsilyléthyle ou encore le groupe trityl.

8. Procédé de préparation de composés de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en la condensation, de préférence

dans un mélange d'isopropanol et de DMF et à température ambiante, de dérivés d'aniline de formule générale (III)



sur des dérivés S-alkyl thioimide de formule générale (IV)

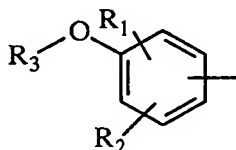


5

pour conduire aux composés finaux de formule générale (I),

les composés de formule générale (I), (III) et (IV) étant tels que

A est un atome d'hydrogène ou un aromatique correspondant aux structures :

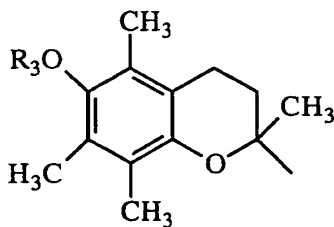


10 dans laquelle :

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

15 R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical -COR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> représentant un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou





- B représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, phényle, pyridinyle ou un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et plus particulièrement : thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, dont les carbones sont éventuellement substitués par un ou plusieurs
- 5 groupes choisis parmi un alkyl ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un halogène;

X représente  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_3)-\text{X}'-$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{X}'-$ ,  $-\text{CH}=\text{}$ ,  $-\text{CO}-$  ou une liaison,  
 $\text{X}'$  représentant  $-(\text{CH}_2)_n-$  avec n entier de 0 à 6 ;

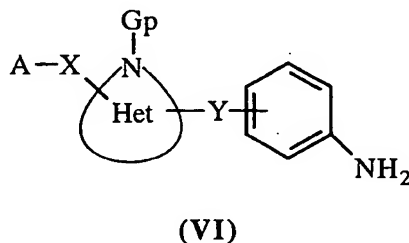
- Y représente  $-\text{Y}'-$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Y}'$ ,  $-\text{Y}'-\text{NH}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{CO}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-$ ,  $\text{Y}'-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_3)-\text{CO}-$ ,  $-\text{O}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{S}-$ ,  $-\text{Y}'-\text{O}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$  ou une liaison,  $\text{Y}'$  représentant  $-(\text{CH}_2)_n-$  avec n entier de 0 à 6 ;
- 10

Het représente un hétérocycle comportant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, N, S pouvant être substitués par un ou plusieurs substituants  $\text{X}'-\text{OR}_3$ ,  $\text{X}'-\text{NR}_3$ ,  $\text{X}'-\text{S}-\text{R}_3$  et tel que par exemple :

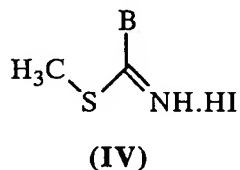
- 15 oxétane, pyrrole, pyrrolidine, furanne, tétrahydrofuranne, thiophène, tétrahydrothiophène, sulfolane, imidazole, imidazoline, dihydroimidazole-2-one, dihydroimidazole-2-thione, oxazole, isoxazole, oxazoline, isoxazoline, oxazolidine, oxazolidinone, thiazole, thiazoline, thiazolidine, thiazolidinone, hydantoïne, 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,1-dioxyde-
- 20 1,2,5-thiadiazolidine, 1,2,4-triazole-3-one, tétrazole, tétrahydropyridine, azétidine, à l'exception des hétérocycles suivants : pipérazines, homopipérazines, 4-aminopipéridine.

9. Procédé de préparation de composés de formule générale (I) selon la revendication 1 dont l'hétérocycle Het comprend au moins un atome d'azote,
- 25 caractérisé en ce qu'il comprend les deux étapes suivantes :

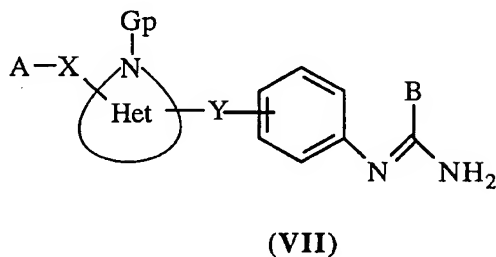
- la condensation, de préférence dans un mélange d'isopropanol et de DMF et à température ambiante, d'un composé de formule générale (VI)



avec un composé de formule générale (IV)



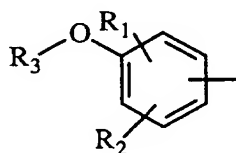
pour donner un composé de formule générale (VII)



- 5 - le clivage du groupe protecteur G<sub>p</sub> du composé de formule générale (VII) défini ci-dessus pour obtenir le composé de formule générale (I),

les composés de formule générale (I), (IV), (VI) et (VII) étant tels que

A est un atome d'hydrogène ou un aromatique correspondant aux structures :

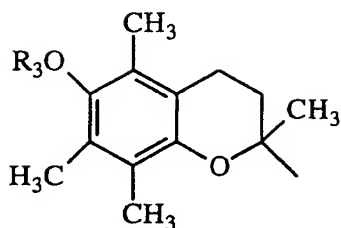


- 10 dans laquelle :

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- 15 R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical -COR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> représentant un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou



B représente un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, phényle, pyridinyle ou un hétérocycle à 5 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S, N et plus particulièrement : thiophène, furanne, pyrrole ou thiazole, dont les carbones sont éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyl ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un halogène;

X représente  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_3)-\text{X}'-$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{X}'-$ ,  $-\text{CH}=\text{}$ ,  $-\text{CO}-$  ou une liaison,  
 10  $\text{X}'$  représentant  $-(\text{CH}_2)_n-$  avec n entier de 0 à 6 ;

Y représente  $-\text{Y}'-$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Y}'$ ,  $-\text{Y}'-\text{NH}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{CO}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-$ ,  $\text{Y}'-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_3)-\text{CO}-$ ,  $-\text{O}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{S}-$ ,  $-\text{Y}'-\text{O}-\text{Y}'-$ ,  $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$  ou une liaison, Y' représentant  $-(\text{CH}_2)_n-$  avec n entier de 0 à 6 ;

Het représente un hétérocycle comportant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, N, S pouvant être substitués par un ou plusieurs substituants  $\text{X}'-\text{OR}_3$ ,  $\text{X}'-\text{NR}_3$ ,  $\text{X}'-\text{S}-\text{R}_3$  et tel que par exemple :

oxétane, pyrrole, pyrrolidine, furanne, tétrahydrofuranne, thiophène, tétrahydrothiophène, sulfolane, imidazole, imidazoline, dihydroimidazole-2-one, dihydroimidazole-2-thione, oxazole, isoxazole, oxazoline, isoxazoline, oxazolidine, oxazolidinone, thiazole, thiazoline, thiazolidine, thiazolidinone, hydantoïne, 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,1-dioxyde-1,2,5-thiadiazolidine, 1,2,4-triazole-3-one, tétrazole, tétrahydropyridine, azétidine, à l'exception des hétérocycles suivants : pipérazines, homopipérazines, 4-aminopipéridine ;

$\text{G}_p$  représente un groupe protecteur de fonction amine de préférence clivable en milieu acide anhydre, tel que par exemple les carbamates de t-butyle, trichloroéthyle ou de triméthylsilyléthyle ou encore le groupe trityle.

10. A titre de médicament, un produit de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit.
- 5 11. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif au moins un produit selon la revendication 10.
12. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament destiné à inhiber la NO synthase.
- 10 13. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament destiné à inhiber la peroxydation lipidique.
14. Utilisation d'un produit de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit, pour fabriquer un médicament ayant à la fois une activité d'inhibition de la
- 15 NO synthase et d'inhibition de la peroxydation lipidique.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/FR 98/01250

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>					
IPC 6	C07D521/00	A61K31/38	A61K31/425	A61K31/445	A61K31/415
	C07D417/12	C07D277/04	C07D409/12	C07D211/70	C07D333/70
	C07D277/06	C07D307/68	C07D233/78	C07D277/14	C07D207/16
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
IPC 6	C07D	A61K			
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	WO 95 05363 A (FISONS CORP ; FISONS PLC (GB); GENTILE ROBERT JAMES (US); MURRAY RO) 23 February 1995 see abstract; claims; examples 9,13,26 ---				1-14
A	WO 96 01817 A (ASTRA AB ; MACDONALD JAMES EDWIN (US); SHAKESPEARE WILLIAM CALVIN ( ) 25 January 1996 see abstract; claims see page 11, line 29 - page 18, line 28 ---				1-14
A	WO 93 13055 A (WELLCOME FOUND) 8 July 1993 see abstract; claim 1 see page 17, line 18 - line 26 ---				1-14
-/--					
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
19 October 1998			27/10/1998		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3015			Authorized officer  Paisdor, B		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 98/01250

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D211/90 C07D409/14 C07D413/12 C07D207/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE Xfire BS9703PR Beilstein Informationssysteme GmbH Frankfurt DE, XP002058022 * Beilstein Registry Number 3717835 * & ROBINSON ET AL.: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY., 1931, page 980 LETCWORTH GB	7
X	DATABASE Xfire BS9703PR Beilstein Informationssysteme GmbH Frankfurt DE, XP002058023 * Beilstein Registry Number 1077434 * & V.G. ERMOLAEVA ET AL.: JOURNAL OF GENERAL CHEMISTRY USSR., vol. 33, 1963, pages 2646-2649, NEW YORK US	7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 1998

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Paisdor, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No

PCT/FR 98/01250

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE X FIRE BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058024  * Beilstein Registry Number 180912 *  &amp; ROUT: JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL  SOCIETY,  vol. 33, 1956, pages 690-692,  ---</p>	7
X	<p>DATABASE X FIRE BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058025  * Beilstein Registry Number 4614 *  &amp; BALABAN ET AL.: JOURNAL OF THE CHEMICAL  SOCIETY.,  vol. 127, 1925, page 2711  LETCWORTH GB  ---</p>	7
X	<p>DATABASE X FIRE BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058026  * Beilstein Registry Number 11094 *  &amp; GRANT ET AL.: JOURNAL OF THE CHEMICAL  SOCIETY.,  vol. 119, 1921, page 1899  LETCWORTH GB  ---</p>	7
X	<p>DATABASE X FIRE BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058027  * Beilstein Registry Number 11424 *  &amp; KULEV ET AL.: JOURNAL OF GENERAL  CHEMISTRY USSR.,  vol. 27, 1957, page 1473  NEW YORK US  ---</p>	7
X	<p>DATABASE X FIRE BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058028  * Beilstein Registry Number 11425 *  &amp; SAIKACHI: NIPPON KAGAKU KAISHI,  vol. 65, 1944, pages 196-199,  ---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	7

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01250

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE Xfire BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058029  * Beilstein Registry Number 13827 *  &amp; BALABAN ET AL.: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY.,  vol. 127, 1925, page 2706  LETCWORTH GB</p>	7
X	<p>DATABASE Xfire BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058030  * Beilstein Registry Number 17710 *  &amp; NIKIFOROWA: JOURNAL OF GENERAL CHEMISTRY USSR.,  vol. 24, 1954, page 1831  NEW YORK US</p>	7
X	<p>DATABASE Xfire BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058031  * Beilstein Registry Number 17715 *  &amp; KULEV ET AL.: JOURNAL OF GENERAL CHEMISTRY USSR.,  vol. 27, 1957, page 1473  NEW YORK US</p>	7
X	<p>DATABASE Xfire BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058032  * Beilstein Registry Number 162644 *  &amp; LELLMANN ET AL.: JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE.,  vol. 259, 1890, page 41  WEINHEIM DE</p>	7



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR98/01250

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
see supplementary sheet CONTINUATION OF INFORMATION PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/FR98/01250

The search has revealed such a large number of particularly relevant documents, in particular concerning novelty, that it is not possible to present an exhaustive international search report. The cited documents are considered to constitute a representative sample of the documents found, considering their relevance with respect to the subject matter of the application as illustrated in the examples.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/FR 98/01250

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9505363 A	23-02-1995	AU 682381 B	02-10-1997
		AU 7387594 A	14-03-1995
		BR 9407515 A	07-01-1997
		CA 2169280 A	23-02-1995
		CN 1132505 A	02-10-1996
		CZ 9600299 A	11-09-1996
		EP 0713483 A	29-05-1996
		FI 960628 A	12-02-1996
		HU 75876 A	28-05-1997
		JP 9501918 T	25-02-1997
		NO 960534 A	11-04-1996
		NZ 269571 A	26-11-1996
		PL 312961 A	27-05-1996
		SG 45458 A	16-01-1998
		SK 16396 A	04-09-1996
		ZA 9406095 A	19-04-1995
WO 9601817 A	25-01-1996	AU 682768 B	16-10-1997
		AU 2413995 A	09-02-1996
		EP 0759027 A	26-02-1997
		FI 964463 A	06-11-1996
		JP 10500138 T	06-01-1998
		NO 964698 A	06-11-1996
		US 5807886 A	15-09-1998
WO 9313055 A	08-07-1993	AU 669345 B	06-06-1996
		AU 3169293 A	28-07-1993
		EP 0618898 A	12-10-1994
		HU 70502 A	30-10-1995
		IL 104212 A	22-02-1998
		JP 7502512 T	16-03-1995
		NZ 246202 A	28-05-1996
		ZA 9210018 A	23-06-1994

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 98/01250

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6	C07D521/00	A61K31/38	A61K31/425	A61K31/445	A61K31/415
	C07D417/12	C07D277/04	C07D409/12	C07D211/70	C07D333/70
	C07D277/06	C07D307/68	C07D233/78	C07D277/14	C07D207/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 95 05363 A (FISONS CORP ; FISONS PLC (GB); GENTILE ROBERT JAMES (US); MURRAY RO) 23 février 1995 voir abrégé; revendications; exemples 9,13,26 ---	1-14
A	WO 96 01817 A (ASTRA AB ; MACDONALD JAMES EDWIN (US); SHAKESPEARE WILLIAM CALVIN ( ) 25 janvier 1996 voir abrégé; revendications voir page 11, ligne 29 - page 18, ligne 28 ---	1-14
A	WO 93 13055 A (WELLCOME FOUND) 8 juillet 1993 voir abrégé; revendication 1 voir page 17, ligne 18 - ligne 26 ---	1-14
	--- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 octobre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/10/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Paisdor, B

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 98/01250

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D211/90 C07D409/14 C07D413/12 C07D207/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE Xfire BS9703PR Beilstein Informationssysteme GmbH Frankfurt DE, XP002058022 * Beilstein Registry Number 3717835 * &amp; ROBINSON ET AL.: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1931, page 980 LETCHWORTH GB</p>	7
X	<p>DATABASE Xfire BS9703PR Beilstein Informationssysteme GmbH Frankfurt DE, XP002058023 * Beilstein Registry Number 1077434 * &amp; V.G. ERMOLAEVA ET AL.: JOURNAL OF GENERAL CHEMISTRY USSR, vol. 33, 1963, pages 2646-2649, NEW YORK US</p>	7
-/-		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 octobre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Paisdor, B

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 98/01250

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE XFIRE BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058024  * Beilstein Registry Number 180912 *  &amp; ROUT: JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL  SOCIETY,  vol. 33, 1956, pages 690-692,  ---</p>	7
X	<p>DATABASE XFIRE BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058025  * Beilstein Registry Number 4614 *  &amp; BALABAN ET AL.: JOURNAL OF THE CHEMICAL  SOCIETY.,  vol. 127, 1925, page 2711  LETCWORTH GB  ---</p>	7
X	<p>DATABASE XFIRE BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058026  * Beilstein Registry Number 11094 *  &amp; GRANT ET AL.: JOURNAL OF THE CHEMICAL  SOCIETY.,  vol. 119, 1921, page 1899  LETCWORTH GB  ---</p>	7
X	<p>DATABASE XFIRE BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058027  * Beilstein Registry Number 11424 *  &amp; KULEV ET AL.: JOURNAL OF GENERAL  CHEMISTRY USSR.,  vol. 27, 1957, page 1473  NEW YORK US  ---</p>	7
X	<p>DATABASE XFIRE BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058028  * Beilstein Registry Number 11425 *  &amp; SAIKACHI: NIPPON KAGAKU KAISHI,  vol. 65, 1944, pages 196-199,  ---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	7

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem : Internationale No

PCT/FR 98/01250

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE XFIRE BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058029  * Beilstein Registry Number 13827 *  &amp; BALABAN ET AL.: JOURNAL OF THE CHEMICAL  SOCIETY.,  vol. 127, 1925, page 2706  LETCWORTH GB</p> <p>---</p>	7
X	<p>DATABASE XFIRE BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058030  * Beilstein Registry Number 17710 *  &amp; NIKIFOROWA: JOURNAL OF GENERAL CHEMISTRY  USSR.,  vol. 24, 1954, page 1831  NEW YORK US</p> <p>---</p>	7
X	<p>DATABASE XFIRE BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058031  * Beilstein Registry Number 17715 *  &amp; KULEV ET AL.: JOURNAL OF GENERAL  CHEMISTRY USSR.,  vol. 27, 1957, page 1473  NEW YORK US</p> <p>---</p>	7
X	<p>DATABASE XFIRE BS9703PR  Beilstein Informationssysteme GmbH  Frankfurt DE,  XP002058032  * Beilstein Registry Number 162644 *  &amp; LELLMANN ET AL.: JUSTUS LIEBIGS ANNALEN  DER CHEMIE.,  vol. 259, 1890, page 41  WEINHEIM DE</p> <p>-----</p>	7

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR 98/01250

### Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2(a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°<sup>s</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n°<sup>s</sup> pas d'application se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n°<sup>s</sup> sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

### Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prétaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°<sup>s</sup>
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°<sup>s</sup>

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.



## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No. PCT/ FR 98 /01250

### SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Revendications nos.: pas d'application

La recherche a révélé un nombre tellement élevé de documents particulièrement pertinents, en particulier concernant la nouveauté, que l'établissement d'un rapport de recherche internationale complet n'est pas possible. Les documents cités sont considérés comme formant un échantillon représentatif des documents trouvés, compte tenu de leur pertinence par rapport à l'objet de la demande tel qu'illustré par les exemples.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dém: Internationale No

PCT/FR 98/01250

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9505363 A	23-02-1995	AU 682381 B	02-10-1997
		AU 7387594 A	14-03-1995
		BR 9407515 A	07-01-1997
		CA 2169280 A	23-02-1995
		CN 1132505 A	02-10-1996
		CZ 9600299 A	11-09-1996
		EP 0713483 A	29-05-1996
		FI 960628 A	12-02-1996
		HU 75876 A	28-05-1997
		JP 9501918 T	25-02-1997
		NO 960534 A	11-04-1996
		NZ 269571 A	26-11-1996
		PL 312961 A	27-05-1996
		SG 45458 A	16-01-1998
		SK 16396 A	04-09-1996
		ZA 9406095 A	19-04-1995
WO 9601817 A	25-01-1996	AU 682768 B	16-10-1997
		AU 2413995 A	09-02-1996
		EP 0759027 A	26-02-1997
		FI 964463 A	06-11-1996
		JP 10500138 T	06-01-1998
		NO 964698 A	06-11-1996
		US 5807886 A	15-09-1998
WO 9313055 A	08-07-1993	AU 669345 B	06-06-1996
		AU 3169293 A	28-07-1993
		EP 0618898 A	12-10-1994
		HU 70502 A	30-10-1995
		IL 104212 A	22-02-1998
		JP 7502512 T	16-03-1995
		NZ 246202 A	28-05-1996
		ZA 9210018 A	23-06-1994